Oncoguía SEGO

Cáncer Epitelial de Ovario 2014

Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
S. E. G. O.

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

SEAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

PARTICIPANTES

Sociedades Científicas

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)

Comité organizador y metodología

Ricardo Sainz de la Cuesta Abbad (Coordinador)
Hospital Quirón (Madrid)
Assumpció Pérez Benavente (Secretaría)
Hospital Universitari Valle Hebrón (Barcelona)
Maite Cusidó Gimferrer (Facilitadora)
Hospital Universitari Quirón-Dexeus (Barcelona)
Jordi Ponce Sebastià (Coordinador-Editor)
Presidente de Sección Ginecología Oncológica
y Patología Mamaria de la SEGO
Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL (Barcelona)

Asesores externos de la oncoguía

Pilar Garrido López (Oncología Médica)
Presidente de la Sociedad Española
de Oncología Médica (SEOM)
Josep Maria Lailla Vicens (Ginecología)
Presidente de la Sociedad Española de
Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Miguel Ángel Piris Pinilla (Anatomía Patológica)
Presidente de la Sociedad Española
de Anatomía Patológica (SEAP)

Consenso de expertos

Elena Alvarez Castaño (Ginecología)
Hospital Universitari Josep Trueta (Girona)
Luís Chiva de Agustín (Ginecología)
MD Anderson (Madrid)
Gabriel Fiol Ruíz (Ginecología)
Complejo Hospitalario Torre Cárdenas (Almería)
José Fuentes Pradera (Oncología Médica)
Hospital Virgen de Valme (Sevilla)
Lucía González Cortijo (Oncología Médica)
Hospital Universitario Quirón (Madrid)
Antonio González Martín (Oncología Médica)
Centro Oncológico Md Anderson International España
Ginés Hernández Cortés (Ginecología)
Hospital Universitario Quiron (Madrid)
Salomón Menjón Beltrán (Ginecología)
Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
Juan Carlos Muruzabal Torquemada (Ginecología)
Hospital Virgen del Camino (Pamplona)
Jaime Prat Díaz de Losada (Anatomía Patológica)
Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
Angel Sánchez del Río (Ginecología)
Hospital Alvarez Buylla de Mieres (Asturias)
August Vidal Bel (Anatomía Patológica)
Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona)

Diseño Gráfico
Adriana Martinez Vila-Abadal

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncoguía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

CITACIÓN Y AUTORÍA

En caso de posible intercurrencia de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento.

Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncoguía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

"Oncoguía SEGO: Cancer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014."

Oncoguías ISBN: 978-84-612-7418-2 - Vol. 7
Depósito Legal: M-29273-2014

ÍNDICE

PARTE I. Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

Introducción. Definición y valores II
Proceso II
Metodología. Estandarización de evidencia y consenso III

PARTE II. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014

1. Actitud ante una tumoración ovárica con sospecha de malignidad 2
   1.1 Evaluación prequirúrgica. 2
   1.2 Abordaje quirúrgico (laparoscopia/laparotomía) 5
   1.3 Confirmación histológica diagnóstico de certeza. 5
2. Metodología de estadificación quirúrgica 6
3. Concepto e indicaciones de la citorreducción óptima. 8
   3.1 Cirugía de citorreducción óptima primaria 8
   3.2 Quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo 8
   3.3 Cirugía de reevaluación. Segunda mirada (*second look*) 9
   3.4 Citorreducción secundaria 9
4. Quimioterapia adyuvante 10
   4.1 Quimioterapia adyuvante en estadios I y II 11
   4.2 Quimioterapia en estadios avanzados 11
   4.3 Quimioterapia intraperitoneal 11
5. Seguimiento 12
6. Tratamiento de la recidiva 13
7. Tumores ováricos serosos de bajo potencial de malignidad *borderline* (TOBL) 14
   7.1 Introducción. Definición y rasgos diferenciales 15
   7.2 Cirugía recomendada 16
   7.3 Tratamiento adyuvante 17
   7.4 Tratamiento de la recidiva de los TOBL. 17
   7.5 Seguimiento de los TOBL. 17
8. Cáncer hereditario de ovario 18
   8.1 Tipos de cancer hereditario 18
   8.2 Cáncer hereditario germinal 18
   8.3 Síndrome de Lynch (CCHNP) 20
   8.4 Cirugías reductoras de riesgo 21

Annexos

Anexo 1. Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadíos FIGO 2014) . . 22
Anexo 2. Clasificación TNM en el Cáncer de Ovario 2009 (ICD-O C56) 23
Anexo 3. Correlación entre las clasificaciones FIGO y TNM. 24
Anexo 4. Recomendaciones para la redacción de un informe de anatomía patológica 24

Referencias Bibliográficas 27

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Diagnóstico, estadificación y tratamiento primario 1
Algoritmo 2.1. Tratamiento quimioterápico adyuvante en Estadíos I-II 10
Algoritmo 2.2. Tratamiento quimioterápico adyuvante en estadíos avanzados 10
Algoritmo 3. Protocolo de seguimiento posterapéutico en remisión completa 12
Algoritmo 4. Recidiva y tratamiento de rescate 13
Algoritmo 5. Tumor de ovario *borderline* seroso 14

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios ecográficos de IOTA 2
Tabla 2. Evaluación prequirúrgica 4
Tabla 3. Evaluación intraquirúrgica. Características morfológicas macroscópicas de alto riesgo de malignidad 4
Tabla 4. Procedimientos quirúrgicos con criterio oncológico ante una tumoración anexial sospechosa 4
Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos para la correcta estadificación del cáncer de ovario 6
Tabla 6. Estadificación anatomo-patológica final (Estadíos FIGO 2009) 7
Tabla 7. Definiciones de tipos de cirugía 8
Tabla 8. Criterios de citorreducción quirúrgica 8
Tabla 9. Criterios de irresecabilidad óptima primaria 9
Tabla 10. Estadificación mínima del TOBL 16
Tabla 11. Factores pronósticos del TOBL 16
Tabla 12. Criterios para la evaluación del riesgo genético de CMOH 19
Tabla 13. Criterios para el asesoramiento del riesgo genético en CMOH 19
Tabla 14. Criterios de sospecha para el diagnóstico genético de Síndrome de Lynch (CCHNP) 20

PARTE I
Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

INTRODUCCIÓN: Misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las ***oncoguías*** se conciben como la herramienta que utiliza la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los **valores fundamentales** que rigen la elaboración e implantación de las oncoguías se definen explícitamente en:

Equidad - Garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.

Protección - Facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

Fiabilidad - Estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.

Consenso - Elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.

Transparencia - Concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran **rasgos diferenciales y de innovación** respecto a otras iniciativas similares, la formalización explícita de **sistemas de implantación** y la inclusión de un sistema de ***registro de datos*** que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de ***revisión y actualización de la oncoguía*** (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, EFQM).

PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.
2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensuado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensuado.
6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia video quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad

principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo, protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).

9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.

10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

METODOLOGÍA

Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez trasmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

La guias de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (http://www.gradeworkinggroup.org/) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de la preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.

2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.

3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. De han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la **tabla I** pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La **tabla II** detalla dicha información.

Calidad de la guía

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la *Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)*. La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

Fuentes de información consultadas

- Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/)
- Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines)
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003 Feb;12(1):18-23.
- www.gradeworkinggroup.org

Proceso de elaboración, implantación y revisión

1. Designación de Facilitador, Coordinador, Secretario, comité de expertos y revisores externos.
2. Predocumento basado en guías y procolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.
3. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
4. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.
5. Revisión y confección del documento final.
6. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.
7. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
8. Registro básico de datos.
9. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.
10. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

Tabla I. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	**Alta**	**Limitación de la calidad** del estudio importante (-1) o muy importante (-2) **Inconsistencia** importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la **evidencia es directa**	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1) Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2) Gradiente dosis respuesta (+1)	**Alta** **Moderada** **Baja**
Estudio observacional	**Baja**	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	**Muy baja**

* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p. ej., de alto a bajo);
** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.
*** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

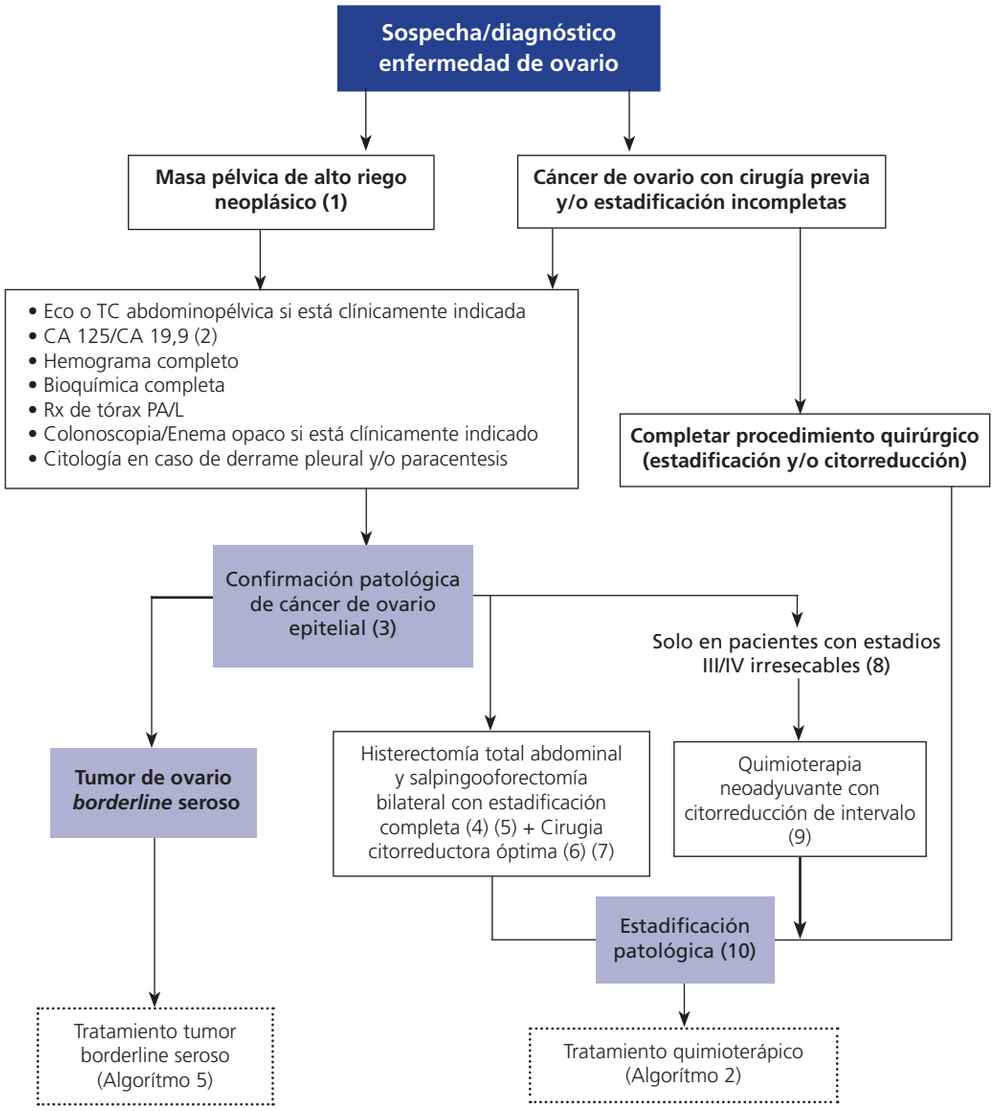
Tabla II. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 **(7)**:719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

PARTE 2
Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de Ovario, Trompa de Falopio y Peritoneo 2014

Algoritmo 1. Diagnóstico, estadificación y tratamiento primario


Sospecha/diagnóstico enfermedad de ovario
Masa pélvica de alto riego neoplásico (1)
Cáncer de ovario con cirugía previa y/o estadificación incompletas
• Eco o TC abdominopélvica si está clínicamente indicada
• CA 125/CA 19,9 (2)
• Hemograma completo
• Bioquímica completa
• Rx de tórax PA/L
• Colonoscopia/Enema opaco si está clínicamente indicado
• Citología en caso de derrame pleural y/o paracentesis
Completar procedimiento quirúrgico (estadificación y/o citorreducción)
Confirmación patológica de cáncer de ovario epitelial (3)
Solo en pacientes con estadios III/IV irresecables (8)
Tumor de ovario borderline seroso
Histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral con estadificación completa (4) (5) + Cirugia citorreductora óptima (6) (7)
Quimioterapia neoadyuvante con citorreducción de intervalo (9)
Estadificación patológica (10)
Tratamiento tumor borderline seroso (Algorítmo 5)
Tratamiento quimioterápico (Algorítmo 2)

(1) Ver criterios de sospecha de malignidad (clínicos y/o morfológicos) (Tabla 3 y 4)

(2) Descartar otros primarios ante bilateralidad o sospecha de estirpe mucinosa (Capítulo 1)

(3) Biopsia / Citología diferida o intraoperatoria (Capítulo 1.3)

(4) Ver criterios de estadificación completa (Tabla 5, Capítulo 2)

(5) Si la paciente desea mantener fertilidad, considerar salpingo-ooforectomía uni o bilateral en estadíos IA y IB bien diferenciados, siempre que se hubiera realizado estadificación completa (Tabla 5, Capítulo 2)

(6) Ver criterios de cirugía citorreductora óptima (Tabla 8, Capítulo 3.1)

(7) Valorar la colocación de catéter intraperitoneal para quimioterapia adyuvante (Capítulo 4.3)

(8) Ver criterios de irresecabilidad (Tabla 9,Capítulo 3.2)

(9) Ver protocolo de quimioterapia neoadyuvante (Capítulo 3.2)

(10) Estadificación FIGO (Tabla 6, Capítulo 2).

1. ACTITUD ANTE UNA TUMORACIÓN OVÁRICA CON SOSPECHADE MALIGNIDAD

El diagnóstico de sospecha de una masa anexial se establece, bien en el contexto de una paciente sintomática o como hallazgo casual en una exploración clínica o ecográfica de una paciente asintomática.

La actitud ante una tumoración ovárica debe enfocarse desde la vertiente oncológica aunque la mayoría de masas ováricas resulten, finalmente, benignas.

1.1 EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA

Anamnesis

Dirigida a la identificación de factores de riesgo de padecer un cáncer de ovario. Se consideran pacientes con un riesgo elevado las postmenopáusicas, las que tengan antecedentes familiares de cáncer de ovario, antecedentes de otras neoplasias como mama, endometrio, colon, las nuligestas, y las que han utilizado inductores de ovulación (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Exploración

- Valoración del estado general.
- Exploración abdominal para valorar la presencia de ascitis y/o tamaño de la tumoración.
- Exploración pélvica dirigida a detectar tamaño y posibles signos de infiltración (consistencia dura, irregularidad, poca movilidad, nodulaciones en fondo de saco de Douglas...).

Ecografía

- Abdominal: de elección para la evaluación de grandes masas.
- Vaginal: la ecografía transvaginal es la técnica de imagen ideal y de primera línea para el diagnóstico de las masas anexiales. La mejor estrategia es la realización de la ecografía por un ecografista experimentado. Aporta mayor resolución en los demás casos, valora el tamaño y los signos de sospecha como el grosor de los tabiques, la heterogeneidad tumoral, la presencia de papilas y/o de ascitis (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Clasificación de la IOTA

Actualmente se recomienda la utilización de los criterios de riesgo que ha desarrollado el grupo de IOTA, estandarizando la descripción de los hallazgos morfológicos (Tabla 1).

Independientemente del método utilizado, existen alrededor de un 25% de masas anexiales de difícil caracterización. En estos casos, en los que se considera que existe un riesgo de malignidad intermedio (5-25%), se debe realizar una técnica de imagen de segunda línea y en este sentido, la más recomendada es la resonancia magnética (RM). Otra de las ventajas de los criterios IOTA, es que se establecen claramente los criterios para considerar una masa como "dificultosa". Aplicando las reglas IOTA se pudieron clasificar el 76% de tumoraciones bajo la realización de la ecografía en manos expertas. En este mismo sentido, la mayoría de los tumores inclasificables resultan benignos, con sólo un 16% de cánceres invasivos y un 14% de tumores borderline.

En estos casos la contribución de la Resonancia Magnética (RM) es básicamente mejorar la especificidad, ya que añade un adecuado diagnóstico diferencial en masas benignas.

Tabla 1. Criterios ecográficos de IOTA

Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad (M):	
M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	≥ 1 criterio malignidad no criterios benignidad
Benigno	≥ 1 criterio benignidad no criterios malignidad
No clasificable	ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

Estudio Doppler

El estudio Doppler de la masa sospechosa podría complementar y mejorar los resultados de diagnósticos de la ecografía morfológica mediante la detección del aumento de vascularización intra y peritumoral, así como la demostración de índices de resistencia disminuídos.

Marcadores tumorales

Se recomienda solicitar el CA 125 y en mujeres menores de 30 años añadir αfeto-proteína y β-HCG para descartar tumores germinales. En esa franja de edad, la mayoría de los tumores ováricos son benignos y en caso de malignidad, predominan los tumores de estirpe germinal. El nivel máximo de normalidad más usado para el CA 125, es de 35 UI/ml en la postmenopausia y de 65 UI/ml en la premenopausia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Se pueden detectar niveles séricos elevados de Ca125 en el 50 % de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 80–90 % de los estadios III–IV. En estadios iniciales la sensibilidad es baja y la especificidad también (75%), puesto que puede resultar elevado ante otros cánceres, como endometrio, cérvix o incluso pulmón.

A pesar de esto, un estudio colaborativo inglés sobre el cribado de cáncer de ovario (UKCTOCS) ha evaluado que pacientes prememopáusicas deben remitirse para la práctica de una ecografía transvaginal, mediante una estrategia multimodal, que utiliza la edad y el nivel de CA125. Los resultados preliminares sugieren que el estudio multimodal es efectivo para la detección de cáncer de ovario inicial. Este estudio presentará sus resultados en cuanto a impacto en mortalidad por cáncer de ovario en 2015.

Otro marcador que puede ser útil en el diagnóstico es la glicoproteína 4 del epidídimo humano, denominada HE4 así com el algoritmo ROMA (algoritmo del riesgo de maligidad ovárica). El HE4 no se expresa en el epitelio normal del ovario y su elevación sugiere posible malignidad. El HE4 tiene una sensibilidad similar al CA125 pero una mayor especificidad, especialmente en el diagnóstico diferencial con los tumores ováricos benignos (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor), aunque se puede encontrar elevado en cáncer de endometrio así como en fallo renal.

Para pacientes postmenopáusicas el algoritmo ROMA determina el bajo riesgo de malignidad de una patología ovárica con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 74% (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

En pacientes de alto riesgo, la adición de la determinación del HE4 puede ser útil como prueba confirmatoria en una estrategia multimodal en la que se utilice el CA125 para el cribado primario.

Ninguna de estas determinaciones de forma aislada se ha demostrado que mejore el rendimiento diagnóstico de un ecografista experimentado.

Cuando se ha analizado la eficacia diagnóstica del HE4 y del algoritmo ROMA como test de segundo nivel en masas ováricas de difícil caracterización por ecografía, no se ha podido demostrar un valor estadísticamente significativo.

La elevación del Antígeno Carcino-Embrionario (CEA) y/o del CA 19.9 puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa y con ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinomas gastrointestinales.

TAC abdomino-pélvico

Resulta especialmente útil en caso de estadio supuestamente avanzado, puesto que permite investigar la posibilidad de diseminación de la enfermedad fuera de la pelvis (implantes peritoneales, nódulos de epiplon), afectación del retroperitoneo (ganglionar) e incluso puede resultar útil en la evaluación de la resecabilidad quirúrgica primaria (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Ante la presentación de tumores ováricos sólidos bilaterales debe descartarse, dentro del estudio de extensión preoperatorio, la posibilidad de metástasis ováricas. Entre los posibles primarios no ováricos, deben destacarse gastrointestinal, vía biliar, mama o endometrio (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

RM con difusion abdomino-pélvica

Es una técnica de imagen de reciente introducción y que podría resultar muy precisa para identificar implantes metastásicos intraabdominales e incluso evaluar la capacidad de citorreducción completa de una eventual cirugía (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Tabla 2. Evaluación prequirúrgica

Tipo estudio	Características	Evidencia científica
Anamnesis	Identificación de factores de riesgo (antecedentes familiares de neoplasias y factores individuales)	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
Exploración	Valoración del estado general Exploración física (tumor irregular, fijo y/o Douglas nodular)	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
Ecografía	Signos ecográficos de sospecha de malignidad: • Tamaño > 10 cm • Coexistencia de áreas sólidas y líquidas en el interior del tumor • Bordes mal definidos • Presencia de papilas en el interior del tumor • Tabiques >3mm • Ascitis	nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor
	Criterios Doppler de sospecha de malignidad • Aumento de la vascularización peri e intratumoral • Flujos de baja resistencia (IR< 0,60)	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
	Criterios de IOTA (opción preferente)	nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor
Marcadores tumorales	CA 125	nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor
	HE4 , ROMA	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
TAC abdomino pélvico	Valorización de extensión pélvica y abdominal (implantes peritoneales, afectación visceral o retroperitoneal)	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
Laparoscopia	Valorización de extensión pélvica y abdominal (implantes peritoneales, afectación visceral) Evaluación de resecabilidad quirúrgica	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
RM abdomino pélvica	Prueba de segundo nivel ante masas ováricas de dificil clasificación por ecografía Valorización de extensión pélvica y abdominal (implantes peritoneales, afectación visceral o retroperitoneal)	nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor
	Evaluación de resecabilidad quirúrgica	

Tabla 3. Evaluación intraquirúrgica. Características morfológicas macroscópicas de alto riesgo de malignidad
(nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)

- Multiloculación y/o patrón externo abigarrado
- Excrecencias papilares intra o extraquísticas
- Neovascularización anárquica vascular
- Pared quística gruesa
- Líquido endoquístico oscuro, sanguinolento o mucinoso
- Bilateralidad
- Signos de afectación de estructuras vecinas
- Adherencias gruesas
- Ascitis

Tabla 4. Procedimientos quirúrgicos con criterio oncológico ante una tumoración anexial sospechosa
(nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)

- Lavado peritoneal o aspiración de líquido ascítico existente
- Inspección completa de la cavidad abdominal
- Biopsia de lesiones sospechosas
- Extirpación de tumor sin rotura intra peritoneal, si es técnicamente posible*
- Estudio anátomo-patológico intraoperatorio o diferido

* Integro y/o en compartimento estanco (endosaco)

1.2 ABORDAJE QUIRÚRGICO (LAPAROSCOPIA / LAPAROTOMÍA)

El tipo de intervención quirúrgica puede facilitar el diagnóstico mediante la evaluación de las características morfológicas macroscópicas del tumor, identificando los signos de alta sospecha de malignidad (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (Tabla 3). La laparoscopia es útil para descartar posibles falsos positivos de la evaluación prequirúrgica, evitando abordajes laparotómicos más agresivos. a la vez que nos permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la susceptible resecabilidad quirúrgica del tumor (Tabla 2)

La vía de abordaje quirúrgica dependerá de las habilidades del cirujano, del equipo, de los recursos y de las características de las pacientes.

Ante cualquier masa sospechosa y especialmente en la postmenopausia, se recomienda actuar bajo la precaución de un protocolo oncológico y por ello, se consideran maniobras quirúrgicas básicas: la exploración completa de la cavidad abdominal así como la biópsia o citología de cualquier lesión sospechosa (Tabla 4).

.

1.3 CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

El diagnóstico de certeza de malignidad es siempre histopatológico. Para ello se puede practicar: biopsia diferida o intraoperatoria. El abordaje quirúrgico de los aparentes estadios iniciales del cáncer de ovario puede realizarse tanto por laparoscopia como por laparotomía sin que exista un impacto en la supervivencia en función del tipo de abordaje realizado, siempre que se complete la preceptiva estadificación (Tabla 5) (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Durante la cirugía se debe evitar romper la tumoración y/o su cápsula quística. En este sentido, con el acceso laparoscópico se ha descrito un riesgo de rotura mayor que con el acceso laparotómico (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

El abordaje diagnóstico o terapéutico se puede hacer en un único acto quirúrgico aunque no es imprescindible. Para ello es necesario disponer de un servicio de Anatomía Patológica que pueda realizar biopsias peroperatorias y confirmar la malignidad y su estirpe, intraquirúrgicamente mediante congelación. Dicho estudio es de gran importancia ya que dirigirá las acciones quirúrgicas que se realicen a continuación. El metaanálisis de Convens, demuestra que con 15 cortes por congelación, se obtiene una sensibilidad del 89.2% y una especificidad del 97.9% (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

En sentido opuesto y especialmente ante abordajes quirúrgicos de mínima invasión, resulta completamente aceptable un diagnóstico histológico en diferido, que además permita informar a la paciente y programar la técnica de estadificación o citorreducción más adecuada (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

2. METODOLOGÍA DE ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

Junto al objetivo fundamental de la exéresis adecuada del tumor, la cirugía en el cáncer de ovario posee un papel transcendental en la estadificación de la enfermedad. Las diferencias entre la supervivencia de los estadios iniciales y avanzados es muy significativa. Gracias a la estadificación quirúrgica completa se reclasifican hasta un 20% de los tumores en estadios más avanzados.

Actualmente la exploración quirúrgica es el método que se considera más apropiado, y por ello de elección, para estadificar la enfermedad. La determinación o el establecimiento o la clasificación de los estadios iniciales, sólo es posible tras la exclusión de las metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). La metodología de esta revisión quirúrgica basada en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario, ha sido recomendada por el *Gynecologic Oncology Group* (GOG), y por la *European Guidelines for Staging of Ovarian Cancer* de la EORTC y debe incluir los procedimientos descritos en la tabla 5 (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor), que tras su consiguiente estudio histológico permitirá la estadificación final de la enfermedad (Tabla 6).

La laparoscopia puede ser una técnica quirúrgica válida para la valoración de la extensión de la enfermedad (estadificación quirúrgica completa), posiblemente con los mismos resultados que la clásica laparotomía, aunque una revisión Cochrane no ha podido confirmar estadísticamente esta aseveración (nivel de evidencia moderado, débil en contra).

En cambio ante la presencia de carcinomatosis, la sensibilidad y especificidad de la laparoscopia, son elevadas para la valoración de irresecabilidad, pudiendo evitar laparotomías innecesarias que no van a conseguir la citorreducción óptima (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). La aplicación de modelos de predicción para valorar resecabilidad, basados en parámetros clínicos y biológicos, no mejora la sensiblidad e incluso podría aumentar el número de pacientes con cirugía subóptima.

Tabla 5. Procedimientos quirúrgicos para la correcta estadificación del cáncer de ovario
(nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)

- Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía (opción preferente) / laparoscopia (opción acceptable)
- Cuidadosa inspección intra-abdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones
- Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferiblemente por compartimentos anatómicos
- Omentectomía
- Apendicectomía (ante sospechosa o confirmación de histología de tumor mucinoso)
- Histerectomía total abdominal*
- Anexectomía bilateral*
- Biopsias peritoneales de zonas sopechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos parietocólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
- Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
- Biopsia de cualquier lesión sospechosa
- Linfadenectomía pélvica y paraórtica, a lo largo de vasos ilíacos, aorta y cava entre arteria mesentérica inferior y vena renal izquierda

***** En pacientes con deseo reproductivo, estadio FIGO IA/IB y bajo grado histológico (en particular carcinomas endometrioides GI y mucinosos borderline o carcinomas GI-II) es aceptable practicar una estadificación completa preservando útero y/o ovario contralateral con finalidad reproductiva posterior (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Tabla 6. Estadificación anatomo-patológica final (Estadíos FIGO 2009)

Estadio I limitado a los ovarios	
IA	Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales*
IB	Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales*
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con una de las siguientes afectaciones: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
Estadio II envuelve a uno o ambos ovarios con extensión pélvica	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
IIC	Extensión pélvica y/o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en ascitis o lavados peritoneales
Estadio III envuelve a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas microscópicamente fuera de la pelvis y/o metástasis ganglionares regionales. Las metástasis de la cápsula hepática se clasifican como estadio III	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico)
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño de igual o menor a 2cm
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm y/o metástasis en los ganglios regionales
Estadio IV afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales). Si hay derrame pleural, se considerará estadio IV si hay citología positiva para células malignas. Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IV	

***** La presencia de ascitis no debe afectar a la estadificación, a menos de que las células malignas estén presentes.

Se ha propuesto y consensuado una nueva clasificación FIGO 2014 (Anexo 1). A pesar de ello, la fecha de inicio para su uso universal, aún no ha sido establecida.

Hasta la publicación de esa fecha concreta de inicio y en aras a la homogeneidad internacional, sigue siendo válida la Clasificación FIGO 2009.

3. CONCEPTO E INDICACIONES DE LA CITORREDUCIÓN ÓPTIMA

Tabla 7. Definiciones de tipos de cirugía

CITORREDUCCIÓN PRIMARIA	Tiene como objetivo resecar la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento (Tabla 8).
CIRUGÍA SECUNDARIA	Cuando se realiza un tiempo después de haber completado el tratamiento primario (cirugía inicial y/o quimioterapia). 1-**"SECOND-LOOK"**: en pacientes clínicamente libres de enfermedad tras haber completado su tratamiento primario inicial (ensayos clínicos). 2-**CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA**: rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente.
CIRUGÍA DE INTERVALO	Pacientes a los que de manera electiva se decide inicialmente tratar con quimioterapia neaoadyuvante y citorreducción de intervalo como tratamiento primario en protocolo prestablecido.

Tabla 8. Criterios de citorreducción quirúrgica

COMPLETA	Sin evidencia macroscópica de tumor residual tras cirugía
ÓPTIMA	Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1 cm
SUBÓPTIMA	Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía ≥ 1 cm

3.1. CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN ÓPTIMA PRIMARIA

En el tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario, los únicos factores independientes relacionados con la supervivencia que mantienen relevancia estadística, son el tamaño del tumor residual tras la cirugía y la quimiosensibilidad a platino.

Se denomina cirugía citorreductora o cirugía de *debulking* al conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen por objetivo resecar la mayor cantidad de tumor con intención curativa.

La respuesta a la quimioterapia y la supervivencia, están directamente relacionadas con la enfermedad residual tras cirugía. De ahí la necesidad de insistir en el que se efectue el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una citorreducción primaria óptima, o aún mejor, completa (ausencia de tumor residual macroscópico) (nivel de evidencia muy alto, recomendación fuerte a favor). La extensión de la enfermedad y las características de cada paciente pueden influir y limitar el resultado citorreductor deseado. A pesar de ello, los altos índices descritos de estadificación incompleta y de cirugías citorreductoras "subóptimas" en este tipo de tumores orientan hacia una necesaria especialización en el tratamiento del cáncer de ovario, y son numerosas las opiniones que definen el cáncer de ovario como un tumor de tratamiento con resultados "equipo-dependientes".

3.2 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON CIRUGÍA DE INTERVALO

Quimioterapia neoadyuvante es la que se administra tras la verificación histológica de cáncer de ovario, sin intento citorreductor, puesto que se considera que el caso no es operable de inicio, bien sea por criterios de irresecabilidad (Tabla 9) o por contraindicación quirúrgica formal. Este protocolo puede resultar una alternativa válida a la citorreducción subóptima que, además de carecer de impacto sobre la supervivencia, se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad.

La quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de platino-paclitaxel es una alternativa en las pacientes no subsidiarias de cirugía óptima y su validez ha sido soportada con un estudio fase III (EORTC/NCIC). Tras 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal las enfermas son sometidas a cirugía, completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En este estudio la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima pero no encontró diferencias significativas en supervivencia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Tabla 9. Criterios de irresecabilidad óptima primaria

- Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis)
- Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior
- Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto)
- Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales
- Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax
- Pacientes inoperables: Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa.

3.3 CIRUGÍA DE REEVALUACIÓN. SEGUNDA MIRADA (*SECOND LOOK*)

Se considera cirugía de reevaluación la que se practica en una paciente correctamente estadiada después de la quimioterapia de primera línea y que presenta remisión completa de la enfermedad (clínica, biológica y/o por exploraciones complementarias).

Actualmente, no se recomienda practicarla de manera sistemática, salvo en ensayos clínicos, ya que no está demostrado que aporte ningún beneficio en la supervivencia final de las pacientes (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte en contra).

3.4 CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA

Se define como el rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente (Tabla 7).

A veces se puede plantear una citorreducción secundaria en aquellas pacientes en las que no se les pudo realizar una cirugía de máximo esfuerzo quirúrgico inicial por un beneficio en la supervivencia. Estas pacientes, que deberían haber sido derivadas inicialmente a un equipo especializado, requieren valoración individualizada con objeto de determinar si se someten a cirugía primaria con intención de lograr una citorreducción completa o si es preferible iniciar la quimioterapia y realizar cirugía citorreductora secundaria a los 3-6 meses.

Mientras que el papel de la citorreducción primaria está plenamente aceptado en el tratamiento del cáncer de ovario, el lugar de la citorreducción secundaria no está bien establecido, y probablemente, alguno de los beneficios que le son atribuidos se deba a la selección de pacientes de buen pronóstico y a la biología tumoral que permitió realizar una cirugía óptima. La citorreducción secundaria sólo produce beneficios en la supervivencia cuando se consigue cirugía óptima (Tabla 8). Pueden beneficiarse sólo aquellas pacientes en las que no se realizó un esfuerzo quirúrgico inicial máximo (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Cirugía citorreductora secundaria tras persistencia de enfermedad

Aquella que se realiza tras citorreducción primaria subóptima después de 3-6 ciclos de quimioterapia de inducción. Podría estar indicada si los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos son indicativos de respuesta favorable, aunque posiblemente sólo aporta beneficios a las pacientes en las que no se realizó un esfuerzo quirúrgico inicial máximo (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

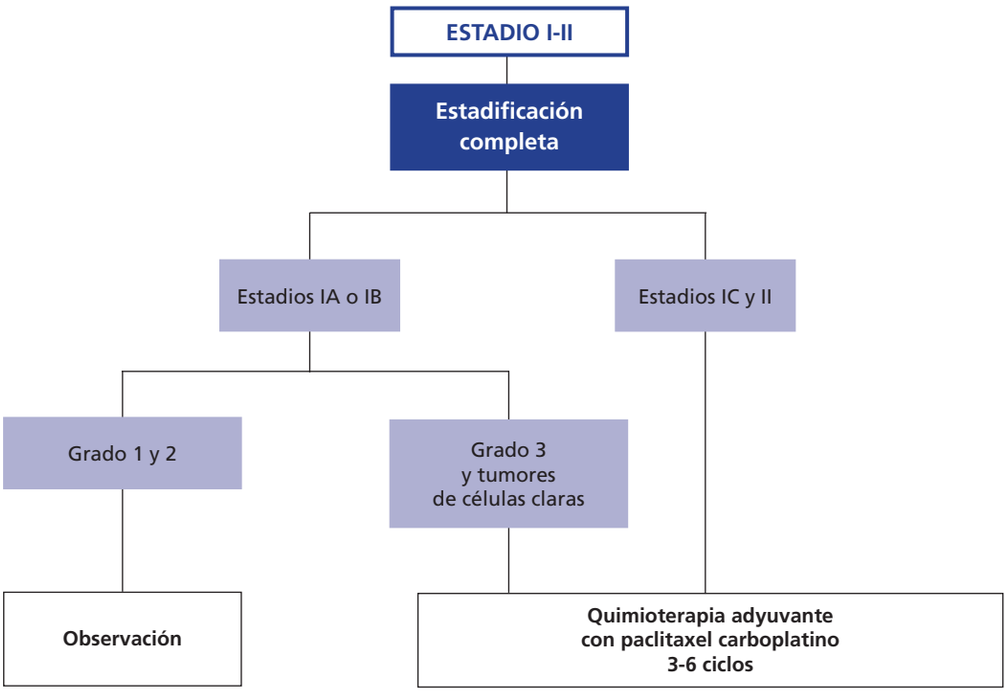
Cirugía de citorreducción secundaria tras recidiva de la enfermedad

Se entiende por cirugía de citorreducción secundaria la realizada en una paciente cuya enfermedad recidiva después de un periodo libre de enfermedad tras el tratamiento primario. El periodo libre de enfermedad mínimo para recomendar la realización de una citorreducción secundaria es de 6 meses desde la finalización de la quimioterapia, si bien los beneficios son mayores cuanto mayor es este periodo, especialmente si es superior a los 18 meses (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

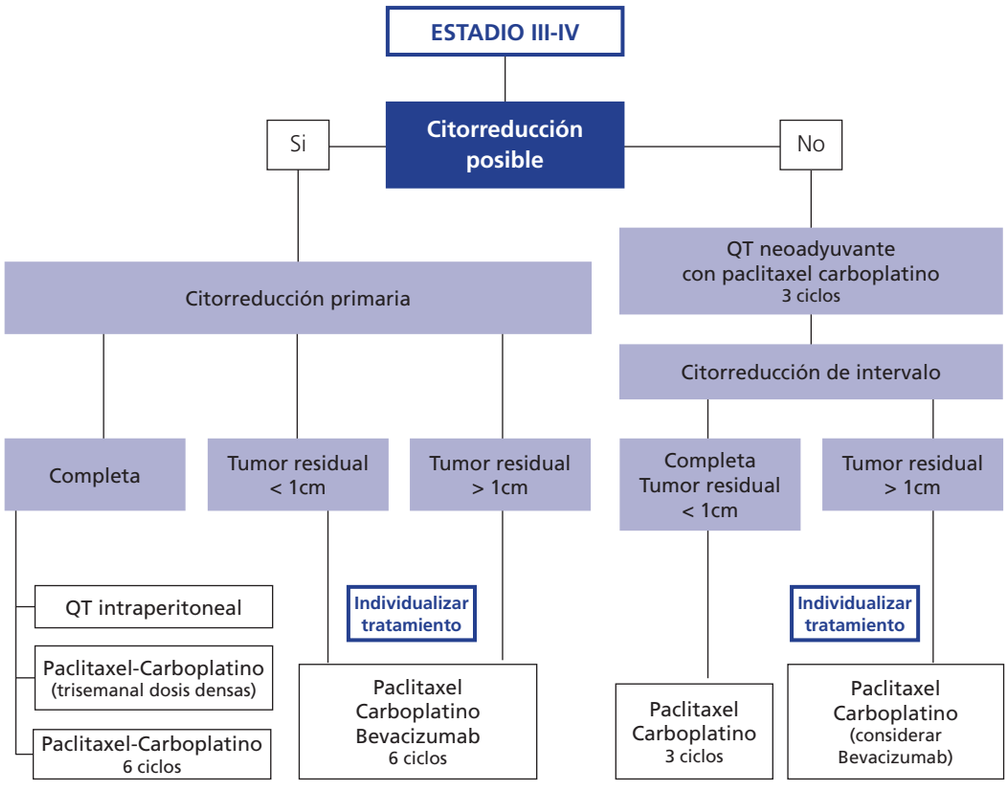
El GOG 213 y el AGO-OVAR DESKTOP III son ensayos multicéntricos e internacionales aún en fase de reclutamiento y que definirán los resultados e indicaciones del rescate en este grupo de pacientes.

4. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Algoritmo 2.1. Tratamiento quimioterápico adyuvante en Estadíos I-II



Algoritmo 2.2. Tratamiento quimioterápico adyuvante en estadíos avanzados



4.1 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE ESTADIOS I Y II

La mayoría de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios precoces recibirán quimioterapia adyuvante. De los estudios publicados, se desprende que las pacientes de bajo riesgo, estadios IA-IB grado I y una correcta cirugía de estadificación, no requieren tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90% (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Sin embargo, existe aún bastante discordancia respecto a estos mismos estadios IA-IB con moderado grado de diferenciación, moderado riesgo, para los que no hay un claro acuerdo sobre la necesidad de tratar, por tanto, se puede recomendar observación o quimioterapia adyuvante.

Para el grupo de alto riesgo: estadio IA-IB mal diferenciados; los estadios IC y II o cualquier estadio con histología de células claras, el alto riesgo de recidiva (20-30%) y el resultado de algunos estudios randomizados justifica el tratamiento con quimioterapia adyuvante. Datos maduros de estos estudios mantienen la diferencia en supervivencia libre de recaida y global a favor del grupo tratado (nivel de evidencia muy alto, recomendación fuerte a favor). Las pautas recomendadas son las mismas que se utilizan en la enfermedad avanzada, la asociación de platino (preferentemente carboplatino) y paclitaxel (3-6 ciclos).

4.2 QUIMIOTERAPIA EN ESTADIOS AVANZADOS

El tratamiento sistémico primario resulta preceptivo en el cáncer de ovario avanzado, recomendándose de primera elección la asociación de paclitaxel con carboplatino (nivel de evidencia muy alto, recomendación fuerte a favor). Se prefiere esta combinación a la de paclitaxel-cisplatino por su menor toxicidad. Datos recientes permiten incluir también la asociación de carboplatino-docetaxel como una alternativa en el caso de riesgo de toxicidad a paclitaxel.

El esquema de tratamiento aceptado y recomendado es carboplatino (AUC 6) más paclitaxel (175 mg/m2 en 3 horas). Los regímenes alternativos incluyen: cisplatino (75 mg/m2) más paclitaxel (175 mg/m2 en 3 horas) o carboplatino (AUC 5) y adriamicina liposomal (40 mg/m2). (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

El tratamiento adyuvante con paclitaxel-carboplatino "dosis densas" (paclitaxel 80 mg/m2 días 1, 8 y 15 y carboplatino AUC 6 día 1, cada 21 días por 6 ciclos), puede considerarse como alternativo al clásico trisemanal. Los resultados positivos en pacientes asiáticas están por confirmar en la raza caucásica (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

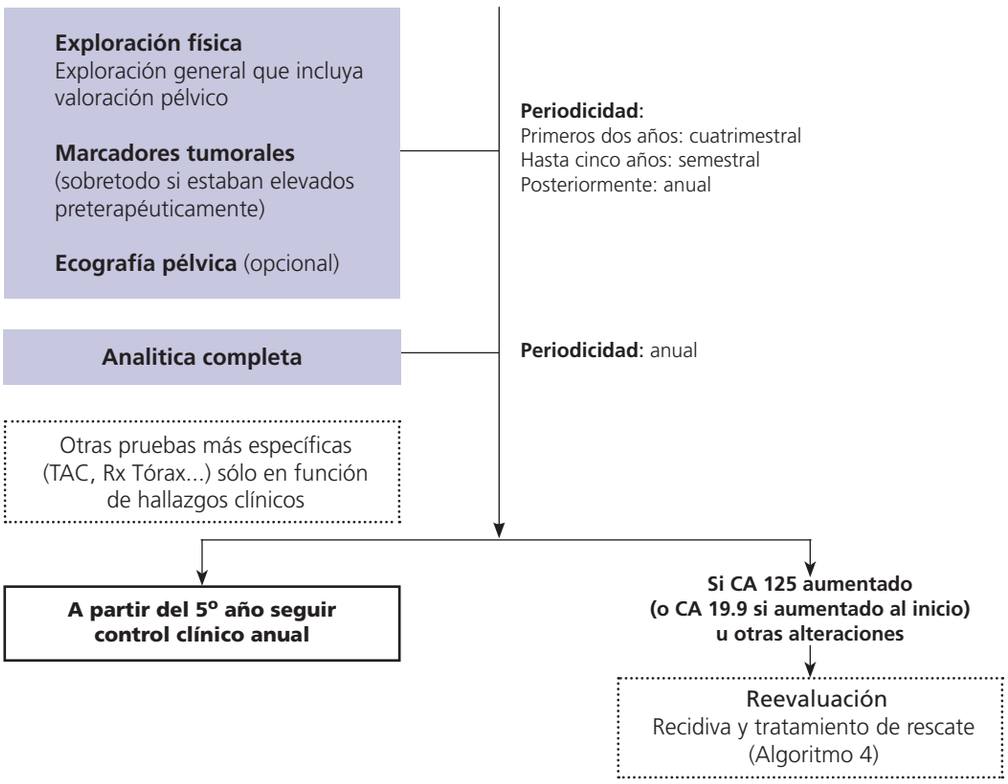
4.3. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Existen estudios aleatorizados que demuestran que el tratamiento con quimioterapia intraperitoneal aumenta la supervivencia en pacientes con cirugía óptima (tumor residual <1 cm) (nivel de evidencia muy alto, recomendación fuerte a favor) (opción preferente).

Sin embargo, la toxicidad asociada a esta vía de administración dificulta su implantación como tratamiento estándar (nivel de evidencia bajo, recomendación débil en contra).

5. SEGUIMIENTO

Algoritmo 3. Protocolo de seguimiento posterapéutico en remisión completa


Exploración física
Exploración general que incluya valoración pélvico
Marcadores tumorales
(sobretodo si estaban elevados preterapéuticamente)
Ecografía pélvica (opcional)
Periodicidad:
Primeros dos años: cuatrimestral
Hasta cinco años: semestral
Posteriormente: anual
Analitica completa
Periodicidad: anual
Otras pruebas más específicas (TAC, Rx Tórax...) sólo en función de hallazgos clínicos
A partir del 5º año seguir control clínico anual
Si CA 125 aumentado
(o CA 19.9 si aumentado al inicio)
u otras alteraciones
Reevaluación
Recidiva y tratamiento de rescate
(Algoritmo 4)

Las pautas de seguimiento para los cánceres de ovario son similares para todos los estadios. No existe un programa universalmente aceptado, sin embargo existen guías orientativas que nos permiten realizar un seguimiento de manera homogénea en la practica asistencial.

Una vez completado el tratamiento quirúrgico y quimioterápico en los casos que lo precisaban, el seguimiento recomendado es el siguiente:

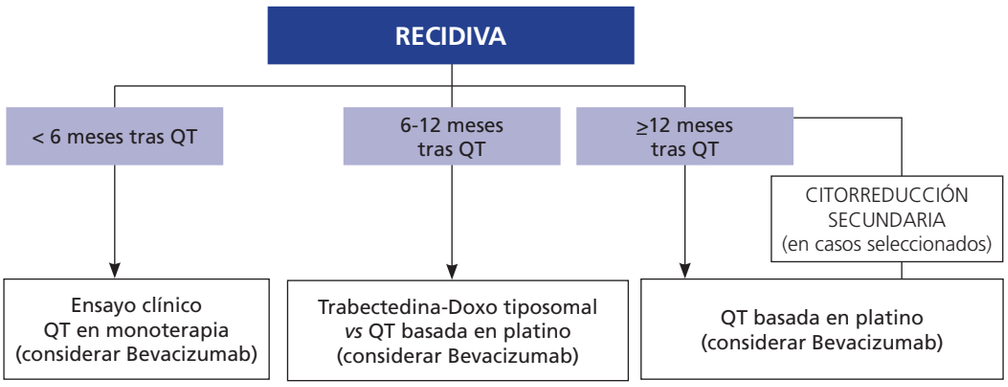
- exploración física con valoración pélvica.
- marcadores tumorales (de especial interés si se encontraban elevados preterapéuticamente). (nivel de evidencia muy alto, recomendación fuerte a favor).
- CA 125 en tumores epiteliales. Permite detectar la recidiva de forma más precoz que por sintomatología o por imagen, inclusive hasta 6 meses antes. El tratamiento de la recidiva en base únicamente a la elevación de los mismos no ha demostrado mejorar la supervivencia comparado a tratar cuando se presente sintomatología. Se cree que únicamente aquellas pacientes con una recidiva localizada susceptible de resección completa quirúrgica podrían beneficiarse del tratamiento precoz (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).
- CA 19.9 especialmente en tumores de estirpe mucinosa
- Alfafetoproteina, betaHCG y LDH en los tumores no epiteliales.
- TAC abdominopélvico y RX tórax sólo en caso de indicación clínica.

Los controles se realizarán cada 3-6 meses durante los dos primeros años, cada 6 meses los siguientes tres años y con carácter anual a partir de los cinco años.

El papel de la cirugía de *second look* no forma parte del seguimiento estándar del cáncer de ovario avanzado y se reserva exclusivamente para protocolos de investigación (ver apartado 3.3) (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

6.TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

Algoritmo 4. Recidiva y tratamiento de rescate


RECIDIVA
< 6 meses tras QT
6-12 meses tras QT
≥12 meses tras QT
CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA (en casos seleccionados)
Ensayo clínico QT en monoterapia (considerar Bevacizumab)
Trabectedina-Doxo tiposomal *vs* QT basada en platino (considerar Bevacizumab)
QT basada en platino (considerar Bevacizumab)

El tratamiento de la recidiva del cáncer epitelial de ovario y el pronóstico de la enfermedad en ese momento dependen de varios factores. Los más importantes son: la respuesta al tratamiento de quimioterapia inicial y el intervalo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento hasta la aparición de la recidiva (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Pacientes platino resistentes

Las pacientes que progresan durante el tratamiento se consideran **platino-refractarias** y las que progresan en los 6 primeros meses después de finalizado se consideran **platino-resistentes** y por ello la intención del tratamiento es exclusivamente paliativa.

En este caso no se recomienda volver a tratar con compuestos de platino dada la escasa probabilidad de respuesta. Lo más recomendable es participar en ensayos clínicos o utilizar alguno de los siguientes agentes de segunda línea que tienen una actividad similar alrededor del 20% (topotecan, adriamicina liposomal, gemcitabina, etopósido, altetramina, ifosfamida) y hormonoterapia.

Se puede considerar añadir bevacizumab (10mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas), que ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de progresión en este subgrupo (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Pacientes platino sensibles

Las pacientes que responden al tratamiento inicial con platino y tienen un intervalo libre de progresión superior a los 12 meses tienen mayor probabilidad de responder nuevamente al platino, considerándose **platino-sensibles**. A mayor intervalo libre, mayor posibilidad de respuesta (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Así pues, la recomendación es tratar a estas pacientes con regímenes que incluyan platino (paclitaxel-carboplatino, gemcitabina-carboplatino).

En esta población de pacientes platino-sensibles, la adición de bevacizumab a la combinación de carboplatino- gemcitabina ha demostrado un aumento en la supervivencia libre de progresión en un ensayo fase III (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

Para pacientes con un intervalo libre de enfermedad ≥ 6 meses y recidiva resecable quirúrgicamente, puede considerarse la cirugía citorreductora secundaria (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor), especialmente en recidivas focalizadas de bajo volumen y/o con largos períodos libres de enfermedad.

Pacientes con sensibilidad intermedia al platino

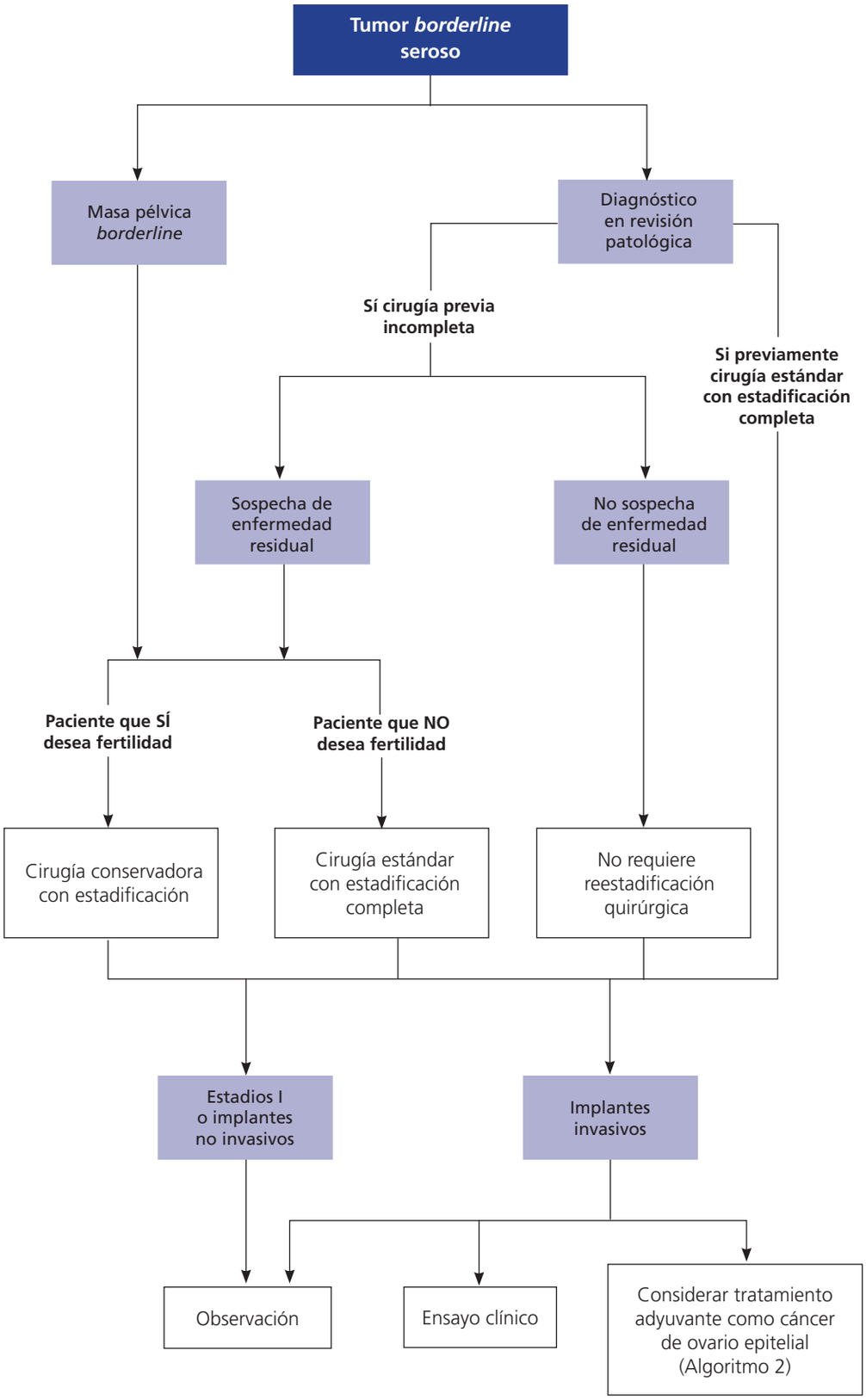
Las pacientes que progresan entre los 6 y 12 meses de finalizado el tratamiento adyuvante se consideran con **sensibilidad intermedia al platino**.

Para este subgrupo de pacientes la combinación de adriamicina liposomal y trabectedina ha demostrado ser más activa que la adriamicina liposomal en monoterapia, además de prolongar el intervalo libre de platino (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

Este esquema también podría valorarse en pacientes con alergia al carboplatino.

7. TUMORES OVÁRICOS DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD TUMORES *BORDERLINE* (TOBL)

Algoritmo 5. Tumor de ovario *borderline* seroso


Tumor borderline seroso
Masa pélvica borderline
Diagnóstico en revisión patológica
Sí cirugía previa incompleta
Si previamente cirugía estándar con estadificación completa
Sospecha de enfermedad residual
No sospecha de enfermedad residual
Paciente que SÍ desea fertilidad
Paciente que NO desea fertilidad
Cirugía conservadora con estadificación
Cirugía estándar con estadificación completa
No requiere reestadificación quirúrgica
Estadios I o implantes no invasivos
Implantes invasivos
Observación
Ensayo clínico
Considerar tratamiento adyuvante como cáncer de ovario epitelial (Algoritmo 2)

7.1. INTRODUCCIÓN

Definición y rasgos diferenciales

Los tumores ováricos borderline (TOBL) son neoplasias epiteliales con proliferación papilar y atípia nuclear variable pero que no muestran invasión destructiva del estroma. Estos tumores se comportan biológicamente como una entidad nosológica distinta del cáncer epitelial de ovario en cuanto a su historia natural, factores pronósticos y respuesta a la quimioterapia. La supervivencia global de estas pacientes es superior 90%. Pon ello se ha establecido un protocolo independiente de estadificación y tratamiento.

Pueden presentar diferentes estirpes histológicas con rasgos clínicos diferenciados:

1. El TOBL seroso se encuentra en estadio I en el 70% de los casos y en estadios II o III en el 30% restante. En su gran mayoría, los implantes peritoneales (asociados sobre todo a tumores exofiticos) son benignos (implantes no-invasivos) y no requieren tratamiento adicional. Sin embargo, el TOBL seroso es el precursor del carcinoma seroso invasor de "bajo grado" (no así el de "alto grado", que es mucho más frecuente). La progresión a carcinoma seroso de bajo grado es rara y ocurre en aproximadamente en el 4-5% de los casos. Tanto los TOBL serosos como los carcinomas serosos de "bajo grado", presentan mutaciones de KRAS y BRAF, mientras que los carcinomas serosos de alto grado muestran alteraciones de TP53 y BRCA1/2.
2. Los TOBL mucinosos de tipo endocervical (o seromucinosos) son tumores benignos que se asocian a endometriosis y pueden ser bilaterales. No se han registrado fallecimientos por esta causa.
3. Los TOBL de tipo intestinal, aunque *per se* son tumores benignos, suelen ser de gran tamaño y pueden contener focos ocultos de carcinoma intraepitelial o invasor. Ademas, a diferencia de los TOBL serosos que, cuando recidivan tras la cirugía conservadora, lo hacen como tales (TOBL) en el peritoneo, los TOBL mucinosos intestinales pueden recidivar como carcinomas mucinosos invasivos (como resultado de la progresión tumoral).
4. Los TOBL endometrioides y de células claras se originan en endometriosis y también son benignos *per se*, pero pueden acompañar (o progresar) a carcinoma, sobre todo los de células claras y, en estos casos, es preciso excluir siempre la presencia de carcinoma invasor.

Factores pronósticos

El estadio es el más importante indicador pronóstico, incluso en enfermedad más avanzada.

La enfermedad residual tras la cirugía influye en la supervivencia a 5 años: sin enfermedad residual (75%), con enfermedad residual de 1-2cm (76%) o con enfermedad de más de 2cm (56%) ($p < 0.02$).

La presencia de implantes también es un factor de riesgo independiente para recidiva (OR 3,4), aunque el factor pronóstico que parece más importante para establecer la tasa de supervivencia es la existencia de invasividad en los implantes.

La supervivencia global de las pacientes con implantes no invasivos es del 95% y baja a un 33% cuando estos son invasivos.

Otro elemento a considerar como elevador de la tasa de recidiva es la realización de una cirugía conservadora, aunque no presenta impacto finalmente en la supervivencia global.

7.2. CIRUGIA RECOMENDADA

Pacientes con deseo de gestación o preservación de función ovárica

Se puede practicar un tratamiento conservador incluso en estadios avanzados del TOBL seroso. En todos los casos, siempre debe ir acompañada de cirugía de estadificación, exceptuando la realización de linfadenectomía (Tabla 10). La linfadenectomía pélvica y aórtica no mejora la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

• Con implantes no invasivos

Se puede practicar un tratamiento conservador incluso en estadios avanzados, salpingo-ooforectomía unilateral con quistectomía contralateral o quistectomía bilateral con citorreducción.

• Con implantes invasivos

Aproximadamente la tercera parte de los casos ocurren en mujeres en edad reproductiva por lo que se plantea la posibilidad de conservación de la fertilidad. El hecho de no extirpar el anejo contralateral e incluso dejar parte del ovario no afectado por el tumor no empeora el pronóstico de las pacientes por lo que puede plantearse una opción quirúrgica conservadora. (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor).

En mujeres de menos de 40 años sometidas a cirugía conservadora, la recidiva de los TOBL serosos suele ocurrir en el tejido ovárico residual ipsilateral (quistectomias multiples o con margenes positivos) y no suele progresar a carcinoma seroso de bajo grado. En las pacientes de más de 40 años, son más frecuentes las recidivas en el peritoneo en forma de implantes invasivos (carcinomas serosos de bajo grado).

En mujeres jóvenes con cirugía conservadora, los TOBL mucinosos recidivan menos frecuentemente que los serosos, pero cuando recidivan, lo hacen frecuentemente como carcinomas invasivos. Puede tratarse de tumores mucinosos independientes que aparecen en el ovario contralateral, típicamente heterogéneos, con elementos benignos, borderline y carcinoma invasivo en el mismo tumor. Por tanto, en caso de TOBL mucinoso de tipo intestinal conviene completar la cirugía después de finalizar el deseo genésico.

Pacientes sin deseo de gestación y/o sin deseo de preservación de función ovárica.

Se realizará una cirugía radical: histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral, más cirugía de estadificación.

Cuando el diagnóstico de TOBL se obtiene "a posteriori", no sería necesario reestadificar en aquellos casos en los que hubiera una detallada descripción de la cavidad abdominal y de los actos quirúrgicos practicados así como evidencia suficiente de ausencia de enfermedad residual. Por ello resulta preceptivo mantener una adecuada conducta oncológica ante cualquier masa anexial sospechosa (Tabla 4).

Tabla 10. Estadificación mínima del TOBL
(nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)

- Detallada exploración y descripción de la cavidad abdominal
- Citología por lavado
- Biopsias peritoneales múltiples (amplias), de extensión y profundidad adecuada para una correcta evaluación histológica de la posible infiltración
- Omentectomía infracólica
- Apendicectomía en los tumores mucinosos.
- No es necesaria la linfadenectomía, ya que la afectación ganglionar no influye en la conducta terapéutica posterior
- No se considera imprescindible la histerectomía ni la anexectomía contralateral

Tabla 11. Factores pronósticos
(nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor)

TOBL Serosos

- Factores principales:
  1. Implantes peritoneales invasivos (carcinoma seroso de bajo grado)
- Factores secundarios
  1. Estadio avanzado (II-III)
  2. Crecimiento exofítico
  3. Microinvasion
  4. Histologia micropapilar (proliferación)

TOBL Mucinosos Intestinales

1. Excluir focos ocultos de carcinoma intraepitelial o invasivo
2. Considerar completar la cirugía tras finalizar deseo genésico

7.3 TRATAMIENTO ADYUVANTE

En general los TOBL son refractarios al tratamiento con agentes quimioterápicos y su excelente pronóstico tampoco justifica su utilización. Como única excepción, se podría contemplar en pacientes con implantes invasivos, la posibilidad de tratamiento quimioterapico basado en platino (similar al del cáncer epitelial invasivo).

En los TOBL estadio I no es necesaria la quimioterapia. En el estudio retrospectivo del GOG con 988 pacientes correctamente estadificadas sin QT la mortalidad fue del 0,7% a 5 años (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

En estadio III todavía hoy en día la terapia adyuvante es controvertida. El metaanálisis de la Cochrane de TOBL concluye que no hay evidencia que la terapia adyuvante mejore la supervivencia en ningun estadio ni histología (nivel de evidencia moderado, recomendación débil en contra).

En el estudio randomizado de Nordid Sutton et al encuentran beneficio en pacientes en estadio III que han recibido tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida, con o sin doxorrubicina (nivel de evidencia moderado, débil a favor).

7.4 TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LOS TOBL

En caso de cirugía conservadora previa, podría procederse a nueva cirugía conservadora, siguiendo los mismos criterios que en la primera intervención. Cuando la recidiva es extra-ovárica, la cirugía citorreductora extensa es el tratamiento de elección, ya que la enfermedad residual, es un factor pronóstico importante.

7.5 SEGUIMIENTO DE LOS TOBL

- Anamnesis y exploración física
- Ecografía, preferentemente transvaginal, si se realizó cirugía conservadora (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor).

Pacientes con implantes y/o microinvasión

Alto riesgo de recidiva, por tanto requieren seguimiento estricto como en el carcinoma epitelial infiltrante (Algoritmo 3 y Capítulo 5).

Pacientes sin implantes y/o sin microinvasión

Riesgo bajo de recidiva: Control semestral durante 2 años. Posteriormente, control anual.

8. CANCER HEREDITARIO DE OVARIO

Es importante hacer hincapié en que la evaluación del riesgo de cáncer hereditario es un proceso que:
• incluye la evaluación de riesgos, educación y asesoría;
• se lleva a cabo por un médico, especialista en genética con experiencia en la genética del cáncer;
• puede incluir pruebas genéticas si se desea después del consejo apropiado.

8.1 TIPOS DE CANCER HEREDITARIO

1. Mutacion germinal BRCA1 - BRCA2
2. Síndrome de Lynch. Cáncer colorrectal hereditario no polipósica o (CCHNP). Está causado por mutaciones en genes de reparación del ADN (MLH1, MSH2, PMS2, o MSH6).
3. Síndrome de Peutz-Jeghers. Se caracteriza por lesiones pigmentadas en los labios / mucosa oral y multiples pólipos gastrointestinales debido a la Mutación STK11.
4. Síndrome de Cowden. Se caracteriza por el desarrollo de múltiples hamartomas (lesiones dermatopatológicas distintivas), y tiene predisposición a diversos tumores malignos debido a la mutación PTEN, en particular al cancer de endometrio.
5. Síndrome de Li-Fraumeni. Se caracteriza por una alta frecuencia de múltiples tumores primarios (especialmente sarcoma), tumores de tejidos blandos y cáncer de mama. El síndrome está ligado a mutaciones de línea germinal del gen supresor de tumores TP53.

8.2 CANCER HEREDITARIO GERMINAL (CMOH)

Las mutaciones germinales de ovario en los genes BRCA1 y BRCA2 se encuentran en la mayoría de las familias con **cáncer de mama y ovario hereditario** (CMOH). Se encuentra una mutación en los genes BRCA1-2 en aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de ovario y el 3% -5% de los casos de cáncer de mama. En la población general, se estima que aproximadamente 1 de cada 300 a 1 de cada 800 personas llevan una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. Las mujeres que presentan una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2 (BRCA1/2) presentan riesgos elevados para cáncer de mama y ovario, con un riesgo estimado a lo largo de la vida de cáncer de mama del 56% al 84%. El cáncer de mama en las portadoras de mutación en BRCA1/2 aparece a edades precoces, particularmente en portadoras de mutación en el gen BRCA1 comparado con las no portadoras. El riesgo de cáncer de ovario se estima en un 36% a 46% para portadoras de mutación en BRCA1 y del 10% a 27% para portadoras de mutación en el gen BRCA2.

El cáncer de ovario asociado a BRCA1 y BRCA2 tienen un fenotipo histológico distinto. Este tipo de cáncer es seroso o endometrioide y de alto grado. El cáncer de las trompas de Falopio y el cáncer primario peritoneal primario presentan también el mismo fenotipo de tumores.

Entre el 6 y el 21% de las pacientes afectas de un cáncer de ovario, trompa o peritoneo de tipo seroso de alto grado presentan mutación en BRCA 1/2. Por tanto existe indicación de solicitar un estudio genético para detectar dichas mutaciones ante la presencia de un cáncer de ovario seroso papilar de alto grado, independientemente de sus antecedentes familiares de càncer.

Existen estrategias de cribado y prevención a medida para reducir la morbilidad y la mortalidad del cancer de mama y de ovario, por lo que es importante identificar a los individuos en riesgo. Se han desarrollado criterios clínicos para la evaluación de pacientes con al menos un 20-25% de predisposición de cancer hereditario de mama o cáncer de ovario (Tabla 12). El asesoramiento para determinar el riesgo genético es **muy recomendable** para estas pacientes

Un segundo conjunto de criterios están diseñados para aquellas pacientes con el del 5-10% de predisposición anual. La evaluación del riesgo en este subgrupo de pacientes, es considerada como **útil** (Tabla 13).

Tabla 12. Criterios para la evaluación del riesgo genético de CMOH (20%-25% de probabilidad de predisposición hereditaria)

Los pacientes con más de un 20%-25% de posibilidades de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama y de ovario, para las que se recomienda la evaluación del riesgo genético:

- Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama o de ovario.
- Las mujeres con cáncer de ovario y un pariente de primer grado con cáncer de ovario o cáncer de mama antes de la menopausia, o ambos.
- Las mujeres con cáncer de mama a la edad de ≤50 años y un pariente cercano con cáncer de ovario o de un cáncer de mama masculino a cualquier edad.
- Las mujeres de ascendencia judía asquenazi con cáncer de ovario.
- Las mujeres de ascendencia judía asquenazi con diagnóstico de cáncer de mama a la edad de ≤40 años.
- Cualquier mujer con ovario seroso de alto grado, peritoneal primario o cáncer de las trompas de Falopio.
- Las mujeres con un pariente cercano con una mutación conocida de BRCA1 o BRCA2.
- Las mujeres con antecedentes familiares indicativos de síndrome de Lynch (CCHNP) como el cáncer de colon (sobre todo si se diagnostica antes de los 50 años) o el cáncer de endometrio, de ovario, gástrico, o del tracto renal.

NOTA: El cáncer de las trompas de Falopio o peritoneo y debe ser considerado como parte del espectro de los tumores del síndrome CMOH.

Tabla 13. Criterios para el asesoramiento del riesgo genético en CMOH (5%-10% de probabilidad de predisposición hereditaria)

Los pacientes con más de un 5% y un 10% de posibilidades de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama y de ovario y para los que la evaluación del riesgo genético se debe considerar seriamente:

- Las mujeres con cáncer de mama a la edad de ≤40 años.
- Las mujeres con cáncer de ovario, cáncer peritoneal primario o cáncer de las trompas de Falopio de alto grado histológico seroso a cualquier edad.
- Las mujeres con cáncer de mama bilateral (sobre todo si se diagnosticó el primer caso de cáncer de mama a la edad de ≤50 años).
- Las mujeres con cáncer de mama a la edad de ≤50 años y un pariente cercano con cáncer de mama a la edad de ≤50 años.
- Las mujeres de ascendencia judía asquenazí de cáncer de mama a la edad de ≤50 años.
- Las mujeres con cáncer de mama a cualquier edad y 2 o más familiares con cáncer de mama a cualquier edad (sobre todo si al menos 1 caso de cáncer de mama se diagnostican en la edad de ≤50 años).
- Las mujeres no afectadas con un familiar cercano que cumple uno de los criterios anteriores.
- Las mujeres con cáncer de mama triple negativo (ER/PR negativo, HER2 negativo).

8.3 SINDROME DE LYNCH (CCHNP)

El Sd. Lynch o Cáncer de Colon Hereditario no Polipósico (CCHNP) es la segunda causa en frecuencia de predisposición al cáncer de ovario representado el 10% aproximadamente de los cánceres de ovario herditarios. Es de herencia autosómica dominante asociado a mutaciones germinales en los genes de reparación del DNA (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Implica una predisposición genética a desarrollar cáncer, principalmente colorectal, así como otras manifestaciones extracolonicas como neoplasias de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, trato hepatobiliar, tracto urinario superior, cerebro y piel. Representa entre el 1-3% de los casos de cáncer colorectal dependiendo de la población estudiada. En la población española se estima que representa el 2,5%. El riesgo asociado de cáncer de ovario es del 10-15% a lo largo de la vida.

Existe una importante asociación entre cáncer de endometrio y CCHNP pudiendo incluso preceder en el tiempo a la aparición de un cáncer colorectal, como si de un marcador precoz se tratara. En este sentido, recomendamos consultar la Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010.

Tabla 14. Criterios de sospecha para el diagnóstico genético de Lynch (CCHNP)
(nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor)

Grupo 1. Riesgo del 5-10% de Lynch. Resulta ***útil*** la evaluación del riesgo genético específico	Grupo 2. Riesgo del 20-25% de Lynch. Resulta ***recomendable*** la evaluación del riesgo genético específico
Cáncer de endometrio o colon, diagnosticadas antes de los 50 años.	Cáncer de endometrio o colon, que cumplen los criterios de Amsterdam revisados: • Al menos tres familiares con cánceres asociados al síndrome de Lynch (colo-rectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) in un mismo linaje. • Un individuo afectado debe ser familiar de primer orden de los otros dos • Al menos dos generaciones sucesivas han de estar afectadas • Al menos un cáncer asociado al síndrome de Lynch ha de ser diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer de endometrio u ovario con un cáncer de cólon (u otro cáncer asociado al síndome de Lynch) sincrónico o metacrónico, a cualquier edad.	Cánceres sincrónicos o metacrónicos de endometrio y colo-rectal, con el primer cáncer habiendo sido diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer colo-rectal o endometrial diagnosticado a cualquier edad, con dos o más familiares de primer o segundo órden con tumores asociados al síndrome de Lynch a cualquier edad.	Cánceres sincrónicos o metacrónicos de ovario y colo-rectal, con el primer cáncer habiendo sido diagnosticado antes de los 50 años.
Un familiar de primer o segundo órden que cumple los criterios anteriores.	Un cáncer colorectal o endometrial con evidencia de una alteración en la reparación del DNA (inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)
	Un familiar de primer o segundo órden con una mutación conocida en un gen de reparación del DNA

8.4 CIRUGÍAS REDUCTORAS DE RIESGO

Salpingooforectomía bilateral

La salpingooferectomia bilateral (SOB) (nunca ooforectomía) esta recomendada en pacientes portadoras de mutación en BRCA1/2 que hayan finalizado su deseo genésico (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Siempre debe realizarse la SOB, puesto que estudios recientes sobre la carcinogénesis del cáncer de ovario, apuntan a un origen a nivel tubárico.

Se han descrito reducciones de un 79-96% del cáncer epitelial celómico y del 50% para el cáncer de mama a pesar de que la mayoría de los tumores BRCA1 tienen receptores estrogénicos negativos. La reducción del cáncer epitelial celómico no es del 100% ya que existe el riesgo de desarrollar un carcinoma peritoneal primario. No se recomienda la salpingooforectomía profiláctica a las mujeres de alto riesgo que no tienen una mutación documentada en los genes BRCA1/2 sin historia familiar, ya que no hay evidencia de un aumento de riesgo de cáncer de ovario.

Se recomienda realizar un minucioso examen patológico del especimen obtenido ya que se detecta un cáncer oculto de ovario o de trompa en un 2-17% de las pacientes y un cáncer metastásico en un 1% de los casos.

Actualmente existe la "Hipótesis de las trompas de Falopio", la cual está basada en el estudio histológico de las lesiones detectadas en las piezas de SOB preventiva. En un estudio sobre 226 las pacientes BRCA sometidas a SOB comparado con 105 controles, se detectaron un 7,1% de neoplasias de trompa en las pacientes portadoras de mutación en BRCA y ninguna en el grupo control de las cuales, el 0,9% eran carcinoma invasor y el 6,2% era carcinoma de trompa intraepitelial (TIC), lesión que se considera preneoplásica.

En relación a los riesgos/beneficios de la SOB se deben considerar todos aquellos que acompañan a la sintomatología menopáusica junto con el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo durante un período corto de tiempo no parece disminuir el beneficio de la SOB sobre la reducción de riesgo de cáncer de mama (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte a favor). A pesar de esto, no se recomienda su uso por encima de los 50 años (nivel de evidencia bajo, recomendación fuerte en contra).

Se debe valorar cual es el momento óptimo para realizar la SOB teniendo en cuenta que la media de edad de aparición del cáncer de ovario, trompa o peritoneal está entre 53 y 57 años para mujeres portadoras de mutación en BRCA1/2.

Se ha demostrado reducción en la mortalidad global y la mortalidad por cáncer en portadoras de mutación.

Respecto al tratamiento del cáncer de ovario, sabemos que las pacientes con cáncer de ovario epitelial asociado a mutaciones en BRCA y las *BRCAness* presentan mejor respuesta a las terapias con platino, mejor supervivencia y pueden ser candidatas a nuevas terapias como los inhibidores del PARP (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

ANEXOS

ANEXO 1. Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadíos FIGO 2014)

Estadio I. limitado a los ovarios o a las trompas de falopio.	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de falopio, ausencia de tumor en la superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: IC1-Rotura operatoria. IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
Estadio II. El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
Estadio III. El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) **con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales**. IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm. de diámetro mayor. IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm. de diámetro mayor. IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm **con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.**
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
Estadio IV. El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.

• La presencia de ascitis no debe afectar a influir en la estadificación, a menos que contenga las células malignas.

• Debe indicarse el origen del tumor (p.ej. ovario, trompa de falopio o peritoneo) siempre que sea posible. Si no es posible identificar su origen se considerara de origen no definido.

• Identificar el tipo histológico: carcinoma seroso de alto grado, carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometrioide, carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso. Otros tipos sin clasificar. Tumor germinal maligno. Tumor potencialmente maligno de los cordones sexuales-estroma.

ANEXO 2. Clasificación TNM en el Cáncer de Ovario 2009 (ICD-O C56)

NORMAS PARA LA CLASIFICACIÓN		
La clasificación se aplica a los tumores epiteliales malignos de la superficie epitelial, incluyendo los borderline o los de bajo potencial de malignidad. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad. Los procedimientos para valorar la clasificación T, N y M son: exploración física, técnicas de imagen, laparoscopia, y/o exploración quirúrgica.		
T: Tumor primario	**N: Ganglios linfáticos regionales**	**M: Metástasis a distancia**
Tx No se puede evaluar el tumor primario	Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia
T0 No hay evidencia de tumor primario	N0 No se demuestran metástasis en ganglios regionales	M0 No hay metástasis a distancia
T1 Tumor limitado a los ovarios, uno o ambos (FIGO I) T1a Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, sin tumor en la superficie ovárica. Sin células malignas en la ascitis o lavados peritoneales (FIGO Ia) T1b Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, sin tumor en la superficie ovárica. Sin células malignas en la ascitis o lavados peritoneales (FIGO Ib) T1c Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de lo siguiente: cápsula rota, tumor en la superficie ovárica, células malignas en la ascitis o lavados peritoneales (FIGO Ic)	N1 Metástasis ganglios linfáticos regionales (FIGO IIIc)	M1 Metástasis a distancia (se excluyen las metástasis peritoneales) (FIGO IV)
T2 Tumor que afecta a uno o ambos ovarios con extensión pelviana y/o implantes (FIGO II) T2a Extensión y/o implantes en útero y/o trompa(s). Sin células malignas en la ascitis o lavados peritoneales (FIGO IIa) T2b Extensión y/o implantes en otros tejidos pelvianos. Sin células malignas en la ascitis o lavados peritoneales (FIGO IIb) T2c Extensión y/o implantes (T2a o T2b) con células malignas en la ascitis o lavados peritoneales (FIGO IIc)		
T3 Tumor que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales fuera de la pelvis confirmadas microscópicamente (FIGO III) T3a Metástasis peritoneales fuera de la pelvis microscópicas (sin tumor macroscópico) (FIGO IIIa) T3b Metástasis peritoneales fuera de la pelvis macroscópicas de 2cm o menos en su diámetro mayor (FIGO IIIb) T3c Metástasis peritoneales fuera de la pelvis mayores de 2cm en su diámetro mayor y/o metástasis en los ganglios linfáticos regionales (FIGO IIIc)		

ANEXO 3. Correlación entre las clasificaciones FIGO y TNM (2009)

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA PTNM							
Las categorías pT, pN y pM se corresponden con las categorías T, N y M							
Estadios							
I	T1	N0	M0	III	T3	N0	M0
IA	T1A	N0	M0	IIIA	T1/T2-N1-M0	N0	M0
IB	T1B	N0	M0	IIIB	T3B	N0/N1	M0
IC1	T1C1	N0	M0	IIIB	T3B	N0/N1	M0
IC2	T1C2	N0	M0	IIIB	T3B	N0/N1	M0
IC3	T1C3	N0	M0		T3C	N0/N1	M0
II	T2	N0	M0	IIIC	CUALQUIER T	N1	M0
IIA	T2A	N0	M0	IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1
IIB	T2B	N0	M0				

ANEXO 4. Recomendaciones para la redacción de un informe de anatomía patológica

TIPO DEMUESTRA

DIAGNÓSTICO

1. Medidas del tumor
2. Estado de la cápsula
3. Crecimiento superficial
4. Necrosis
5. Hemorragia
6. Porcentaje de tumor sólido
7. Invasión vascular
8. Lesiones acompañantes
9. Lavado peritoneal
10. Extensión aparato genital
11. Extensión extragenital
12. Ganglios linfáticos (Macrometastasis, Micrometastasis, Rotura capsular)

De manera opcional se puede incluir el pTNM en el informe.

PROTOCOLO SUGERIDO. TUMORES DEL OVARIO

TIPO DE MUESTRA

DIAGNÓSTICO (WHO 2014)

- ❏ Tumores epiteliales
- ❏ Serosos
  - ❏ Tumor seroso borderline **8442/1**
  - ❏ Carcinoma seroso de bajo grado **8460/3**
  - ❏ Carcinoma seroso de alto grado **8461/3**
  - ❏ Variedad con diferenciación "transicional"
- ❏ Mucinosos (tipo intestinal)
  - ❏ Tumor mucinoso borderline **8472/1**
  - ❏ Carcinoma mucinoso **8480/3**
  - ❏ Tumores seromucinosos borderline (tumores mucinosos de tipo endocervical/ mulleriano) 8474/1

- ❏ Endometriodes
    - ❏ Tumor endometriode borderline **M8380/1**
    - ❏ Carcinoma endometroide **M8380/3**
- ❏ De células claras **M83100**
    - ❏ Tumor borderline **8313/1**
    - ❏ Carcinoma de células claras M8310/3
- ❏ Tumores de Brenner **M9000/3**
    - ❏ Tumor de Brenner borderline **M9000/1**
    - ❏ Tumor de Brenner maligno **9000/3**
- ❏ **Carcinoma indiferenciado 8020/3** (es muy similar al carcinoma seroso de alto grado)
- ❏ Tumores mesenquimales
    - ❏ Sarcoma del estroma endometrial
        - ❏ de bajo grado **8933/3**
        - ❏ de alto grado **8980/3**
- ❏ Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales
    - ❏ Adenosarcoma **8933/3**
    - ❏ Carcinosarcoma **8980/3**
- ❏ Tumor de los cordones sexuales-estroma
    - ❏ Tumor de células de la granulosa de tipo adulto **8620/3**
    - ❏ Tumor de células de la granulosa de tipo juvenil **8622/1**
    - ❏ Tumor de células de Sertoli **8640/1**
    - ❏ Tumor mixto de los cordones sexuales-estroma
    - ❏ Tumor de células de Sertoli-Leydig **8631/0**
        - ❏ Mal diferenciado con elementos heterologos **8634/3**
- ❏ Tumores malignos de células germinales
    - ❏ Disgerminoma **M9060/3**
    - ❏ Tumor del saco vitelino, especificar variantes **M9071/3**
    - ❏ Carcinoma embrionario **M9070/3**
    - ❏ Coriocarcinoma no gestacional **9100/3**
    - ❏ Carcinoma escamoso en quiste dermoide
    - ❏ Teratoma inmaduro **M9080/3**
    - ❏ Tumores germinales mixtos, especificar **9085/3**
- ❏ Mesotelioma **M9050/3**
- ❏ Tumor wolffiano **9110/1**
- ❏ Carcinoma de células pequeñas, con hipercalcemia **8044/3**
- ❏ Enfermedad trofoblástica, especificar mola H. **M9100/0**; mola invasora: **M9100/1**; coriocarcinoma **M91013**
- ❏ Tumor de tejidos blandos, especificar:
    - ❏ Mixoma y otros **8840/0**
- ❏ Linfoma, leucemia, especificar **9734/3**
- ❏ Tumores metastásicos, especificar
- ❏ Tumores metastásicos, especificar

Medidas del tumor ------- x -------- x ---------- mm

Localización

❏ Ovario derecho ❏ Ovario izquierdo

Estado de la cápsula

❏ Rota ❏ Espontánea ❏ Accidental

❏ Invadida ❏ Si ❏ No ❏ Sobrepasada

Crecimiento superficial

❏ Si ❏ No

❏ Necrosis

❏ No

❏ Si ❏ Mínima ❏ Máxima

❏ Hemorragia

❏ Si ❏ No

❏ Porcentaje de tumor

❏ Sólido------- ❏ Quístico ---- ❏ Papilar -----

❏ Invasión vascular

❏ No identificada ❏ Presente

❏ Invasión perineural

❏ Ausente ❏ Presente

❏ Lesiones acompañantes

❏ No

❏ Endometriosis

❏ Luteinización estromal

❏ Inclusiones müllerianas

❏ Otras especificar

❏ Lavado peritoneal

❏ Negativo ❏ Positivo

❏ Extensión

❏ Ovario contralateral

❏ Trompas

❏ Cérvix

❏ Vagina

❏ Útero ❏ Serosa ❏ Miometrio ❏ Endometrio

❏ Extensión extragenital

❏ Peritoneo ❏ No ❏ Si

❏ Implantes ❏ Superficiales ❏ Invasivos

❏ Epiplon ❏ No ❏ Si

❏ Implantes ❏ Superficiales ❏ Invasivos

❏ Apéndice

❏ Metástasis

❏ Otros, especificar

❏ Ganglios linfáticos

Especificar cadena, lado, número de ganglios totales y número de ganglios metastásicos. Especificar diámetro máximo del mayor de ellos en cada cadena.

❏ Estadificación de la FIGO. Correlación con TNM

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACTITUD ANTE UNA TUMORACIÓN OVÁRICA CON SOSPECHA DE MALIGNIDAD

Covens A et al . Gynecology Disease Site Group. Management of a supicious ovarian mass. Evidence-Guideline-in-Progress Report; 4-15. Report date January 26, 2004. Draft Report from the CCO the program in Evidence based Care.

Timmerman D et al. International Ovarian Tumor Analisis (IOTA) Group. Terms definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the IOTA Group. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 500-505.

Gramellini D1, Fieni S, Sanapo L, Casilla G, Verrotti C, Nardelli GB. Diagnostic accuracy of IOTA ultrasound morphology in the hands of less experienced sonographers.Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008 Apr;48(2):195-201. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00829.x

Manolitsas TP, Fowler JF. Role of laparoscopic in the adnexal mass and staging of gynecologic cancers. Clinical Obstet & Gynecol 2001; 44: 395-521.

Leblanc E, Querleu D et al. Laparoscopic restaging of early stage adnexal tumors: A 10 year experience. Gyneco Oncol 2004; 94: 624-29.

Moore RG, M.D., Brown AK. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and Ca 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2009. 112 (1): p. 40-6.

Huhtinen K, S.P., Hiissa J., Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumors from ovarian endometriotic cysts. Br J Cancer 2009, 2009. 100(8): p. 1315-9.

Anastasi E, G.M.G., Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. Tumor boil 2010; 31(2):113-9.

Espada M., Garcia-Flores JR., Jimenez M., Alvarez-Moreno E., De Haro M., Gonzalez-Cortijo L., Hernandez-Cortes G., Martinez-Vega V., Sainz De La Cuesta R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. Eur Radiol DOI 10.1007/s00330-013-2837.

2. METODOLOGÍA DE ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA

Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Sheperd J, Sideri M et al. Carcinoma on the ovary. J Epidemiol Biostat 1998;3:75-102.

Soper JT. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 1994;37:423-38.

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wibanks GD, Decker DG et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 1990;322:1021-7.

Trimbos JB, Parmar M, Vergotte I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial I and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:105-12.

Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1978;52:100-4.

Young RH, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983;250:3072-76.

Clarke-Pearson DL, Kohler MF, Hurteau JA, Elbendary A. Surgery for advanced ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 1994;37:439-460.

Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 1993;71(4 Suppl):1534-40.

McGowan L, Lesher LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1985;65:568-72.

Trimbos JB. Surgical staging; surgical guidelines and the importance of lymphadenectomy vs lymphnode sampling in early ovarian cancer. Advanced ovarian cancer: optimal therapy. Update. Valencia: International Symposium. 1999.

Soper JT, Jonson P, Jonson V, Berchuck, Clarke. Pearson DL. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1992;80: 949-53.

Amara DP, Nezhat C, Teng NN, Nezhat F, Nezhat C, Rosati M. Operative laparoscopy in the management of ovarian cancer. Sug Laparosc Endosc 1996;6:38-45.

Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1995;59:25-33.

Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1030-5.

Duska LR, Chang YC, Flynn CE, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. Cancer 1999;85:2623-9.

Coukos G, Rubin SC: Early ovarian cancer. Curr Treat Options Oncol 2000; 1:129-137.

Mc Hale MT, Disaia PJ. Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. Comp Ther 1999; 25:144-150.

Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, et al. Surface epithelial-stromal tumours (Chapter 2: tumours of the ovary and peritoneum). In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003: 117-145.

Rutten MJ, Leeflang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer (Re-

view). The Cochrane Library 2014, Issue 2 http://www.thecochranelibrary.com

Prat J. Subclassification of ovarian cancer based on pathology and genetics. Eur J Cancer 2009; 45 Suppl 1:427-428.

D'Angelo E, Prat J. Classification of ovarian carcinomas based on pathology and molecular genetics. Clin Transl Oncol 2010;12:783-787.

Prat J.. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Arch 2012; 460:237-49.

Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. Ann Oncol. 2012; Suppl 10:111-117

Prat J.. Pathology of cancers of the female genital tract. In: FIGO Cancer Report 2012. Int J Gynaecol Obstet. 2012; 119 Suppl 2:S137-150.

Prat J. Franceschi S. Cancers of the female reproductive organs. Chapter 5.12. In: Stewart BW, Wild CP, eds. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Lyon: 2014. pp. 660-683.

Prat J. FIGO Guidelines. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet 2014;124:1-5.

3. CONCEPTO E INDICACIONES DE LA CITORREDUCIÓN ÓPTIMA

Voest EE, Van Howelingen JC, Nejit JP et al. A metanalysis of pronostic factors in advanced ovarian cancer with median survival measured with log (relative risk) as main objectives. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:711-720.

Randall TC, Rubin SC. Oncología Ginecologica. Clinicas quirurgicas de Norteamerica 2001;4:899-912.

Friedlander ML. Prognostic Factors in ovarian cancer. Sem Oncol 1998,25:305-14.

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-59.

Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol 1998;69:103-8.

Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC and Cliby WA. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:77-85.

Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. Semin Oncol 1998;25:326-34.

Vogl SE, Seltzer V, Calanog A, Moukhtar M, Camacho F, Kaplan BH et al. "Second-effort" surgical resection for bulky ovarian cancer. Cancer 1984;54:2220-5.

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-59.

Junor EJ. The impact of specialist training for surgery in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2000; 10 (suppl 1): 16-18.

Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer - Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004) Ann Oncol 2005;16 Suppl 8:7-12.

Randall TC, Rubin SC. Oncología Ginecologica. Clinicas quirurgicas de Norteamerica 2001;4:899-912.

Williams L. The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer malignancies. Oncology (Huntingt) 1992;6:25-32.

Hoskins WJ, Rubin SC, Dunlaney E, Chapman D, Almadrones L, Saigo P et al . Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1989;34:365-71.

Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1997;66:171-8.

Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. Gynecol Oncol 1990;38:203-9.

Morris M, Gershenson DM, Wharton JT et al. Secondary cytorreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1989;34:334-8.

Zylberberg B, Dormont D, Janklewicz S, Darai E, Madelenat P, Antoine JM. Cytoreductions secondaires dans le traitement des cancers de l'ovarie. Gynecol Obstet fertil 2000;28:127-36.

Bristow RE, Montz FJ, Lagasse J. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1999;72:278-87.

Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, Liu Q. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2000;26:798-804.

Rubin SC, Benjamin I, Berek JS. Cytoreductive surgery. En: Gerhenson DM, McGuire WP, editors. Ovarian cancer: controversies in management. New York: Churchill Livingstone; 1998;101-13.

Kapnick SJ, Griffiths CT, Finkler NJ. Occult pleural involvement in stage III ovarian carcinoma: role of diaphragm resection. Gynecol Oncol 1990;39:135-8.

Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991; 9:389-93.

Rose PG, Nerenstone S, Brady M, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2004 351:2489-97.

Van der Burg ME, Van Lent M, el al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial cancer. N Engl J Med 1995; 332:629-34.

Selman AE, Copeland LJ. Seconday cutoreductive surgery in the patient with recurrent ovarian cancer is often beneficial. Crit Rew Oncol Hematol 2002;41:335-41.

Markman M, Rothman R, et al. Secon-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991;9:389-93.

Chi DS, McCaughty, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductiva surgery in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. Cancer 2006;106:1933-39.

Goff BA. Advanced ovarian cancer: what should be standard of care? JGO. 2013;24(1):83-91)

Vergote et al. Neadjuvant Chemotherapy of Primary Surgery in Stage IIIC o IV Ovarian Cancer. N Eng J Med 2010; 363: 943-953.

4. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Pignata et al. Br J Cancer 2007 Jun 4;96(11):1639-43. Epub 2007 May 8

Burguer et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Eng J Med 2011;365:2473-83. Perren et al. A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Eng J Med 2011; 365:2484-96.

Lancet Oncol 2013; 14: 1020–26

5. SEGUIMIENTO

Skates SJ et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA 125 values for preclinical detection in postmenopausal women. J Clin Oncol 2003;21:206-210.

Im SS et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. Obstet Gynecol 2005;105:35-41.

Stratton JF et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer.Br J Obstet Gynaecol 105: 493-9 1998.

ESMO Mininum Clinical Recommendations, *www.esmo.org*.

Burger et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Eng J Med 2011; 365:2473-83.

Perren et al. A Phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Eng J Med 2011; 365: 2484-96.

Katsumata et al. Long term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary èritoneal cancer (JGOG 3016): a randomized, controlled, open label trial. Lancet oncol 2013; 14:1020-26.

6. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990; 75: 263-73.

Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001;357:176-82.

Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphatise (32p). G.I.C.:G:O: Gruppo Interrregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol 1995;6:887-93.

Young RC, Brady MF, Nieberg RM, Long HJ, Mayer A, Lentz SS et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatmemnte of women with earlly (FIGO I-IIa high risk) ovarian cancer [abstract 1376]. Presentado en el Meeting Annual of the American Society of Clinical Oncology (ASCO);1999.

Young RC, Pecorelli S. Managemenet of early ovarian cancer. Semin Oncol 1998;25:335-9.

Vergote I, Trimbos JB, Guthrie D, Parmar M, Bolis G, Mangioni C et al. Results of a randomized trial in 923 patients with high-risk early ovarian cancer, comparing adjuvant chemotherapy with no further treatment following surgery [abstract 802]. Presentado en el Meeting Annual of the American Society of Clinical Oncology (ASCO);2001.

Trimbos JB et al. International Collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003; 95:105-12.

ESMO Minimum Clinical Recommendations (*www.esmo.org*) 6d Swart AC. ICON-1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in early stage epithelial ovarian cancer. Long term follow up . Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 5509.

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Eng J Med 1996;334:1-6.

Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Casidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced ovarian epithelial cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 2000;92:699-708.

Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13:S144-S8.

McGuire WP. Confirmation of the " old" standard of care for ovarian ans a challenge. J Natl Cancer Inst 2000;92:674-5.

Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal Therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel

versus cisplatin and paclitaxel (GOG158) and update on GOG0182-ICON5. Int J Gynecol Cancer 2003;13 (suppl 2):S149-S55.

Neijt JP, Hansen SW, Hansen M, Sorensen PG, Sessa C, Witteveen PO et al. Randomized phase III study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV, comparing paclitaxel-cisplatin and paclitaxel-carboplatin [abstract 1259]. Presentado en el Meeting Annual of the American Society of Clinical Oncology (ASCO);1997.

Vasey PA, Atkinson R, Coleman R, Crawford M, Cruickshank M, Eggleton P et al. Docetaxel-carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2001;84:170-8.

Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin (DC) vs. Paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 202 (abstract).

Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2004;96:1682-91.

Markman M. Consolidation therapy revisited: intravenous chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2003;13 (suppl 2):204-7.

Piccart MJ, Floquert A, Scarfone G, Willemse PH, Emerich J, Vergote I et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8 year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2003;13(suppl 2):196-203.

Conte PF, Favalli G, Gadducci A, et al. Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation vs 6 cycles of paclitaxel in advanced ovarian cancer patients in complete response after platinum-paclitaxel chemotherapy Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 5505.

Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 335: 1950-5.

Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clarke-Pearson DL, Carson LF et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volumen stage III ovarian carcinoma: an intregroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001;19:1001-7.

Amstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006;354:34-43.

Lund B, Hansen OP, Theilade K, et al. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1530-3.

Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 60-3.

Manetta A, Tewari K, Podczaski ES. Hexamethylmelamine as a single second-line agent in ovarian cancer: follow-up report and review of the literature. Gynecol oncol 1997;66:20-6.

Sorensen P, Pfeiffer P, Bertelsen K. A phase 2 trial of ifosfamide/mesna as salvage therapy in patients with ovarian cancer refractiry to or relapsing after prior platinum-containing chemotherapy. Gynecol Oncol 1995;56(1):75-8.

Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991; 9:389-93.

Gonzalez-Martin A. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment? Int J Gynecol Cancer 2003;13(suppl 2):185-91.

Poveda A, Casado A, Cervantes A, Gallardo D, Garcia E. et al. Treatment guidelines in ovarian cancer. Clin Transl Oncol 2007; 9:308-316.

Poveda A, Vergote I, Tjulandin et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxirrubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum free interval 6-12 months) subpopulatino of OVA 301 phase 3 randomized trial.Ann Oncol 2011; 22: 39-48

Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, eta la. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled phase III trial of chemotherapy with platinum-sensitive recurrente epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. Journal Clin Oncol 2012 Jun 10;30(17):2039-45

Pujade-Lauraine et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum- Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open- Label Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2014 Mar 17. [Epub ahead of print].

Katsumata et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial.

7. TUMORES OVÁRICOS BORDERLINE

Review www.ecancer.org ecancer 2013, 7 :379.

Kurman RJ and Shih IeM. (2008) Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications Int J Gynecol Pathol 27(2)151–60 PMID: 18317228 PMCID: 2794425.

Shih I and Kurman R. (2004) Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis Am J Pathol 164 1511–8 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63708-X PMID: 15111296 PMCID: 1615664.

Shvartsman HS, Sun CC and Bodurka DC. (2007) Comparison of the clinical behavior of newly diagnosed stages II-IV low-grade serous carcinoma of the

ovary with that of serous ovarian tumors of low malignant potential that recur as low-grade serous carcinoma Gynecol Oncol 105(3) 625–9 DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.030 PMID: 17320156.

Uzan C, Kane A, Rey A and Gouy S. (2010) Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary Ann Oncol 21(1) 55–60 DOI: 10.1093/annonc/mdp267.

Gherhenson D. (2002) Clinical management potential tumours of low malignancy Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 6(4) 513–27 DOI: 10.1053/beog.2002.0308.

Morice P, Camatte S and Rey A. (2003) Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary Ann Oncol 14(4) 592–8 DOI: 10.1093/annonc/mdg173 PMID: 12649107.

Seidman JD and Kurman RJ. (2000) Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators Hum Pathol 31 539–57 DOI: 10.1053/hp.2000.8048 PMID: 10836293.

Seidman JD and Kurman RJ. (1996) Subclassi!cation of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases Am J Surg Pathol 20 1331–45 DOI: 10.1097/00000478-199611000-00004 PMID: 8898837.

Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert Rve Anticancer Ther 2010;10:1115-1124.

Kane A, Uzan C and Rey A. (2009) Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants Oncologist 14 591–600 DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0263 PMID: 19487334.

Zanetta G, Rota S and Chiari S. (2001) Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study J Clin Oncol 19 2656–64.

Prat J. The results of conservative (fertility-sparing) treatment in borderline ovarian tumors vary depending on age and histological type. Ann Oncol. 2014 Apr 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24782452.

Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary and 20 with microinvasion. Am J Surg Pathol 2002;26:1111-28.

Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, LeBlanc E. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. BJOG 2003;110:201-4.

Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. BJOG 2002;109:376-80.

Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, Mutch DG. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. Obstet GYnecol 2002;99:11-7.

Leake JF, Raer JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involment with epithelial ovarian tumours of low malignant potencial. Gynecol Oncol 1991;42:124-30.

Tazelaar HD, Bostwick DG, Ballon SC, et al. Conservative treatment of borderline tumors. Obstet Gynecol 1985;66:417-22.

Tresserra F, Grases PJ, Labastida R, et al. Histological features of contralateral ovary in patients with unilateral ovarian cancer: a case control study. Gynecol oncol 1998;71:437-441.

Novo A, Prat J, Abad L, Garrido R. Tumores de ovario de bajo potencial de malignidad. En: Documentos de Consenso. Sociedad Española de Ginecologia y Obstetricia (SEGO). 2007; 11-29.

Prat J. Tumores ováricos borderline (de bajo potencial de malignidad). Rev Esp Patol 2007; 40:201-216.

Faluyi O, Mackean M and Gourley C (2010) Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours Cochrane Database Syst Rev 9 CD007696 PMID: 20824864 .

Sutton GP, Bundy BN and Omura GA (1991) Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study) Gynecol Oncol 41 230–33 DOI: 10.1016/0090-8258(91)90314-U PMID: 1869100

Barnhill DR, Kurman RJ and Brady MF (1995) Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study J Clin Oncol 13(11) 2752–6 PMID: 7595734

Cusidó MT, Balagueró L, Hernandez G et al. Results of national survey of borderline ovarian tumors in Spain. Gynecologyc Oncology 2007;104: 617-622.

Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol 2000;31:539-557.

Bell DA, Longacre TA, Prat J, et al. Serous borderline (low malignant potetial, atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. Hum Pathol 2004;35:934-48.

Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of Borderline Ovarian Neoplasms. J Clin Oncol 2007;25:2928-2937.

Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, et al. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. Obstet Gynecol 2002;99:3-10.

Cusidó M, et al. Ovulation induction treatment and risk of borderline ovarian tumors. Gynecol Endocrinol 2007; 23:373-6.

Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, et al. Influence of histological Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. Ann Oncol July 2014.

Trillsch F, Mahner S, Woelber L, et al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: Results from a subanalysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT Study". Ann Oncol 2014.

Prat J. The results of conservative (fertility-sparing) treatment in borderline ovarian tumors vary depending on age and histological type. Ann Oncol (Editorial) July 2014.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. (4th edition). IARC: Lyon 2014.

8. CANCER HEREDITARIO DE OVARIO

Long, K. C., & Kauff, N. D. Current Opinion in Oncology, recent molecular insights and their impact on screening strategies, 2011; 23(5), 526–530.

Mavaddat, N., Barrowdale, D., Andrulis, I. L., Domchek, S. M., Eccles, D., Nevanlinna, H., Ramus, S. J., et al. (2012). Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 21(1), 134–147. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0775

Schmeler KM, Lynch HT, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynacologic Cancers in the Lynch Syndrome. N Engl J Med 2006;354:261-9

Oncoguia del consell i assessorament genètics en el càncer hereditari. http://www.aatrm.net/html/es/dir420/doc11310.html

Reitsma W, et al. J Cancer. 2012 Aug 21.

Kauff ND, et al. Risk-reducing salpingo-ooforectomy in women with a BRCA 1 o BRCA 2 mutation. NEJM 2002;346:1609-15.

Rebbeck TR, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations. NEJM 2002;346:1616-22.

Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. Cancer. 1993;71(2 Suppl):582-8.

Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. JAMA 2006; 296: 185-92

Bertagnolli MM. Surgical prevention of cancer. J Clin Oncol. 2005;23(2):324-32.

Leeper K, Garcia R, Swisher E, et al. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in High risk women. Gynecol Oncol 2002; 87:52,56.

Rabban JT, Barnes M, Chen LM, et al. Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastasis carcinoma. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1125-36.

Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. J Clin Oncol. 2000;18(14):2728-32.

Casey MJ, Bewtra C, Hoehne LL, Tatpati AD, Lynch HT, Watson P. Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. Gynecol Oncol. 2000;78(3 Pt 1):278-87.

Mingels MJ, et al. Oncol. 2012 Oct;127(1):88-93.

Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-10

Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, Garber JE, Daly MB, Eeles R, Matloff E, Tomlinson GE, Van't Veer L, Lynch HT, Olopade OI, Weber BL, Rebbeck TR. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study.

Lancet Oncol. 2006 Mar;7(3):223-9.

Long, K. C., & Kauff, N. D. Current Opinion in Oncology, recent molecular insights and their impact on screening strategies 2011; 23(5), 526–530.

Calvert H, Azzariti A. The clinical development of inhibitors of poly(ADP- ribose) polymerase. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 1):i53–i59

Mutch D, Denny L, Quinn M. Hereditary gynecologic cancers.Int J Gyn Obstets 2014; 124: 189-192.

Robson ME, Boyd J, Borgen PI, Cody III HS. Hereditary breast cancer. Curr Probl Surg 2001;38(6):387–480.

Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst 2006;98(23):1694–706.

Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. Am J Obstet Gynecol 1998;178(4):670–7.

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. Comprehensive Cancer Network National. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.4.2013.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf . Published 2013. Retrieved April 2013